

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problems Mailbox.**

THIS PAGE BLANK (USPTO)



DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIEE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁶ : C07D 295/20, 295/22, 211/32, 211/16		A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 97/28141 (43) Date de publication internationale: 7 août 1997 (07.08.97)
(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR97/00203 (22) Date de dépôt international: 3 février 1997 (03.02.97)		(81) Etats désignés: AU, BR, CA, CN, JP, KR, MX, NZ, US, brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).	
(30) Données relatives à la priorité: 96/01273 2 février 1996 (02.02.96) FR		Publiée <i>Avec rapport de recherche internationale.</i>	
(71) Déposant (<i>pour tous les Etats désignés sauf US</i>): PIERRE FABRE MEDICAMENT [FR/FR]; 45, place Abel-Gance, F-92100 Boulogne-Billancourt (FR).			
(72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (<i>US seulement</i>): HALAZY, Serge [BE/FR]; 1, place des Barrys, F-81090 Lagarrigue (FR). JORAND-LEBRUN, Catherine [FR/FR]; 10, place de l'Albinque, F-81100 Castres (FR). PAUWELS, Peter [BE/FR]; Le Moulin-d'en-Gras, F-81400 Lautrec (FR). CHOPIN, Philippe [FR/FR]; Veyriès, F-81100 Castres (FR). MARIEN, Marc [FR/FR]; 7, rue Emmanuel-de-Martonne, F-81100 Castres (FR).			
(74) Mandataires: MARTIN, Jean-Jacques etc.; Cabinet Régimeau, 26, avenue Kléber, F-75116 Paris (FR).			
(54) Title: NOVEL AROMATIC PIPERAZINES DERIVED FROM SUBSTITUTED CYCLOAZANES, METHOD FOR PREPARING SAME, PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS, AND USE THEREOF AS DRUGS			
(54) Titre: NOUVELLES PIPERAZINES AROMATIQUES DERIVEES DE CYCLOAZANES SUBSTITUEES, AINSI QUE LEUR PROCEDE DE PREPARATION, LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES ET LEUR UTILISATION COMME MEDICAMENTS			
<p style="text-align: center;">(I)</p>			
(57) Abstract			
<p>Compounds of formula (I), wherein R₁ is hydrogen or straight or branched C₁₋₆ alkyl, Z₂ is O, NH, CH₂O or CH₂NH, each of R₂ and R₃, which are the same or different, is hydrogen or a group selected from straight or branched alkyl, alkoxy, thioether, nitrile, trifluoromethyl or halogen (F, Cl, Br, I), or, when they are adjacent, R₂ and R₃, taken together, form a 5- or 6-membered ring in order to form, e.g., naphthyl, tetrahydronaphthyl, benzopyrane or benzodioxane, X-Y is NCH₂, CH-CH₂, C=CH, N or NCH₂CH₂, and Z₁ is -(CH₂)_n, -(CH₂)_nCO, -CO, -CO(CH₂)_n, -SO₂, -SO₂(CH₂)_n, -O(CH₂)_n, -O(CH₂)_nCO-, -OCO-, -NH(CH₂)_n, -NH(CH₂)_nCO-, -NHCO-, -NHCO(CH₂)_n, -NH(CH₂)_nSO₂, -NHSO₂, -NHSO₂(CH₂)_n, -CH-CHCO-, -CCCO-, -(CH₂)_nSO₂, -O(CH₂)_nSO₂.</p>			

(57) Abrégé

La présente invention concerne les composés de formule (I) dans laquelle: R₁ représente un hydrogène ou un alkyle linéaire ou ramifié comprenant de 1 à 6 atomes de carbone, Z₂ représente O, NH, CH₂O ou CH₂NH, R₂ et R₃ identiques ou différents représentent un hydrogène ou un groupe choisi parmi un alkyle linéaire ou ramifié, un alcoxy, thioéther, nitrile, trifluorométhyle ou halogène (F, Cl, Br, I), ou, R₂ et R₃, lorsqu'ils sont adjacents, pris ensemble, forment un cycle à 5 ou 6 chaînons de façon à constituer par exemple un naphtyle, un tétrahydronaphtyle, un benzopyran ou un benzodioxane, X-Y représente NCH₂, CH-CH₂, C=CH, N ou NCH₂CH₂, Z₁ représente -(CH₂)_n, -(CH₂)_nCO-, -CO-, -CO(CH₂)_n-, -SO₂-, -SO₂(CH₂)_n-, -O(CH₂)_n-, -O(CH₂)_nCO-, -OCO-, -NH(CH₂)_n-, -NH(CH₂)_nCO-, -NHCO-, -NHCO(CH₂)_n-, -NH(CH₂)_nSO₂-, -NHSO₂(CH₂)_n-, -CH=CHCO-, -CCCO-, -(CH₂)_nSO₂-, -O(CH₂)_nSO₂-.

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publient des demandes internationales en vertu du PCT.

AT	Arménie	GB	Royaume-Uni	MW	Malawi
AT	Autriche	GE	Géorgie	MX	Mexique
AU	Australie	GN	Guinée	NE	Niger
BB	Barbade	GR	Grèce	NL	Pays-Bas
BE	Belgique	HU	Hongrie	NO	Norvège
BF	Burkina Faso	IE	Irlande	NZ	Nouvelle-Zélande
BG	Bulgarie	IT	Italie	PL	Pologne
BJ	Bénin	JP	Japon	PT	Portugal
BR	Brésil	KE	Kenya	RO	Roumanie
BY	Bélarus	KG	Kirghizistan	RU	Fédération de Russie
CA	Canada	KP	République populaire démocratique de Corée	SD	Soudan
CF	République centrafricaine	KR	République de Corée	SE	Suède
CG	Congo	KZ	Kazakhstan	SG	Singapour
CH	Suisse	LI	Liechtenstein	SI	Slovénie
CI	Côte d'Ivoire	LK	Sri Lanka	SK	Slovaquie
CM	Cameroon	LR	Liberia	SN	Sénégal
CN	Chine	LT	Lithuanie	SZ	Swaziland
CS	Tchécoslovaquie	LU	Luxembourg	TD	Tchad
CZ	République tchèque	LV	Lettonie	TG	Togo
DE	Allemagne	MC	Monaco	TJ	Tadjikistan
DK	Danemark	MD	République de Moldova	TT	Trinité-et-Tobago
EE	Estonie	MG	Madagascar	UA	Ukraine
ES	Espagne	ML	Mali	UG	Ouganda
FI	Finlande	MN	Mongolie	US	Etats-Unis d'Amérique
FR	France	MR	Mauritanie	UZ	Ouzbékistan
GA	Gabon			VN	Viet Nam

NOUVELLES PIPERAZINES AROMATIQUES DERIVEES DE CYCLOAZANES
SUBSTITUES, AINSI QUE LEUR PROCEDE DE PREPARATION,
LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES ET LEUR UTILISATION
COMME MEDICAMENTS

5

La présente invention se rapporte à de nouvelles pipérazines aromatiques dérivées de cycloazanes substitués, ainsi qu'à leur procédé de préparation, les compositions pharmaceutiques les contenant et leur utilisation comme médicaments.

10

La sérotonine ou 5-hydroxytryptamine (5-HT) est un neurotransmetteur et un neuromodulateur impliqué dans de nombreux processus physiologiques et pathologiques. La sérotonine joue un rôle important tant au niveau du système nerveux qu'au niveau des systèmes cardiovasculaires et gastro-intestinaux. Au niveau central, la sérotonine contrôle des fonctions aussi variées que le sommeil, la locomotion, la prise de nourriture, l'apprentissage et la mémoire, les modulations endocriniennes, le comportement sexuel, la thermorégulation. Dans la moelle, la sérotonine joue un rôle important dans les systèmes de contrôle des afférentes nociceptives périphériques (cf. A. Moulignier, Rev. Neurol. (Paris), 150,3-15,1994).

La sérotonine peut jouer un rôle important dans divers types de conditions pathologiques tels que certains désordres psychiatriques (anxiété, dépression, agressivité, attaques de panique, désordres compulsifs obsessionnels, schizophrénie, tendance au suicide), certains désordres neurodégénératifs (démence de type Alzheimer, Parkinsonisme, chorée de Huntington), l'anorexie, la boulimie, les troubles liés à l'alcoolisme, les accidents vasculaires cérébraux, la douleur, la migraine, ou encore les céphalées diverses (R. Glennon, Neurosci. Biobehavioral Reviews, 14,35,1990).

De nombreuses études pharmacologiques récentes ont mis en évidence la diversité des récepteurs de la sérotonine ainsi que leur implication respective dans ses divers modes d'action (cf. E. Zifa, G. Fillion, Pharm

Reviews, 44,401, 1992 ; S. Langer, N. Brunello, G. Racagni, J. Mendelecvicz, "Serotonin receptor subtypes: pharmacological significance and clinical implications", Karger Ed. (1992) ; B.E. Leonard, Int. Clin. Psycho-pharmacology, 7,13-21 (1992) ; R.W. Fuller; J. Clin. Psychiatry, 53,36-45 (1992) ; D.G. Grahame-Smith, Int. Clin. Psychopharmacology, 6, suppl.4, 6-13, (1992). Ces récepteurs sont subdivisés principalement en 4 grandes classes (5HT₁, 5HT₂, 5HT₃ et 5HT₄) qui comportent elles-mêmes des sous-classes telles que les récepteurs 5HT₁ qui sont divisés principalement en 5HT_{1A}, 5HT_{1B}, 5HT_{1D} (cf. G.R. Martin, P.A. Humphrey, Neuropharmacol., 33,261, 1994 ; P.R. Saxena, Exp. Opin. Invest. Drugs, 3(5), 513, 1994). Les récepteurs 5HT_{1D} renferment eux-mêmes plusieurs sous-types de récepteurs ; c'est ainsi que les récepteurs 5HT_{1Da} et 5HT_{1Db} ont été clonés puis identifiés chez l'homme (cf. par exemple E. Hamel et coll., Mol. Pharmacol., 44,242, 1993 ; G.W. Rebeck et coll., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 91,3666, 1994). Par ailleurs, il a été démontré récemment que les récepteurs 5HT_{1B} chez les rongeurs et 5HT_{1D} chez les autres espèces étaient capables de contrôler la libération de sérotonine dans les terminaisons nerveuses (cf. M. Briley, C. Moret, Cl. Neuropharm. 16,387, 1993 ; B.E. Léonard, Int. Clin. Psychopharmacol., 9,7, 1994) ainsi que la libération d'autres neurotransmetteurs tels que la norepinéphrine, la dopamine ou l'acétylcholine (M. Harrington, J. Clin. Psychiatry, 53,10, 1992).

Les composés ayant une activité antagoniste sélective au niveau des récepteurs 5HT_{1D} centraux tels que les composés nouveaux décrits dans la présente invention peuvent donc exercer un effet bénéfique sur des sujets souffrant de troubles du système nerveux central. En particulier, de tels composés trouvent leur utilité dans le traitement des troubles de la locomotion, de la dépression, de l'anxiété, des attaques de panique, l'agoraphobie, les désordres compulsifs obsessionnels, les désordres de la mémoire incluant la démence, l'amnésie, et les troubles de l'appétit, les dysfonctionnements sexuels, la douleur, la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson. Les antagonistes 5HT_{1D} trouvent également leur utilité dans le traitement des désordres endocriniens tels que l'hyperprolactinémie, le

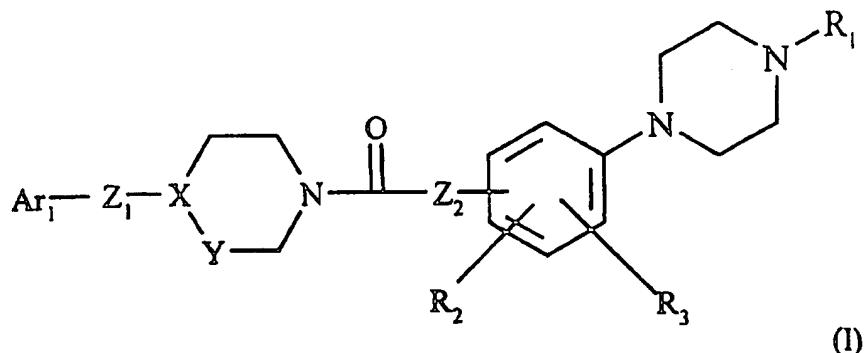
traitement des vasospasmes, de l'hypertension et des désordres gastro-intestinaux dans lesquels interviennent des changements au niveau de la motilité et de la sécrétion.

5 Les composés selon la présente invention sont des antagonistes puissants et sélectifs des récepteurs $5HT_{1D}$ et plus particulièrement des récepteurs récemment identifiés comme $5HT_{1Da}$ et $5HT_{1Db}$ chez l'homme et de ce fait trouvent leur utilité, seuls ou en association avec d'autres molécules, comme médicaments et plus particulièrement comme moyens
10 thérapeutiques pour le traitement tant curatif que préventif de désordres liés à la sérotonine.

15 L'état antérieur de la technique dans ce domaine est illustré notamment par les brevets EP-0533266, EP-0533267 et EP-0533268, GB-2273930, WO-9415920, GB-2276160, GB-2276161, GB-2276162, GB-2276163, GB-2276164, GB-2276165, WO-9504729, WO-9506044, WO-9506637, WO-9511243 et F 9408981 qui décrivent des dérivés aromatiques comme antagonistes $5HT_{1D}$, et les publications récentes qui décrivent le GR 127,935 comme antagoniste $5HT_{1D}$ (cf. M. Skingle et coll., J. of
20 Psychopharm. 8(1),14, 1994 ; S. Starkey, M. Skingle, Neuropharmacol., 33,393, 1994).

25 Les dérivés de la présente invention se distinguent de l'art antérieur non seulement par leur structure chimique nouvelle qui les distingue sans ambiguïté des dérivés précédemment décrits mais également par leur profil biologique original, en particulier en ce qui concerne leur sélectivité et leur efficacité comme antagonistes au niveau des sous-types de récepteurs de la sérotonine ($5HT_{1D\alpha}$ et β).

La présente invention concerne des produits de formule générale (I) :



5 dans laquelle :

R₁ représente un hydrogène ou un alkyle linéaire ou ramifié comprenant de 1 à 6 atomes de carbone,

Z₂ représente O, NH, CH₂O ou CH₂NH,

10 R₂ et R₃ identiques ou différents représentent un hydrogène ou un groupe choisi parmi un alkyle linéaire ou ramifié, un alcoxy, thioéther, nitrile, trifluorométhyle ou halogène (F, Cl, Br, I), ou, R₂ et R₃, lorsqu'ils sont adjacents, pris ensemble, forment un cycle à 5 ou 6 chainons façon à constituer par exemple un naphtyle, un tétrahydronaphtyle, un benzopyrane 15 ou un benzodioxane,

X-Y représente NCH₂, CH-CH₂, C=CH, N ou NCH₂CH₂,

Z₁ représente -(CH₂)_n-, -(CH₂)_nCO-, -CO-, -CO(CH₂)_n-, -SO₂-, -SO₂(CH₂)_n-, -O(CH₂)_nCO-, -OCO-, -NH(CH₂)_n-, -NH(CH₂)_nCO-, -NHCO-, -NHCO(CH₂)_n-, -NH(CH₂)_nSO₂-, -NHSO₂-, -NHSO₂(CH₂)_n-, -CH=CHCO-, -CCCO- -(CH₂)_nSO₂-, -O(CH₂)_nSO₂-.

20 Dans le cas particulier où X-Y représente CH-CH₂, Z₁ peut également représenter -O-, -NH-, -CONH-, -SO₂NH-, -OCONH-, -NHCOO-, -NHCONH-, -(CH₂)_nNH-, -(CH₂)_nO-, -CO(CH₂)_nNH-, -NH(CH₂)_nO-, -NH(CH₂)_nNH-, -O(CH₂)_nNH-, -O(CH₂)_nO-, -CO(CH₂)_nO-, -SO₂(CH₂)_nNH-, -SO₂(CH₂)_nO-, - (CH₂)_nSO₂NH-, -(CH₂)_nCONH-, -O(CH₂)_nSO₂NH-, -O(CH₂)_nCONH-, -

25

$\text{NH}(\text{CH}_2)_n\text{SO}_2\text{NH}-$, $-\text{NH}(\text{CH}_2)_n\text{CONH}-$, $-\text{NHCO}(\text{CH}_2)_n\text{NH}-$, $-\text{NSO}_2(\text{CH}_2)_n\text{NH}-$ dans lesquels n représente un nombre entier compris entre 1 et 6,

5 Dans le cas particulier où $\text{X}-\text{Y}$ représente $\text{CH}-\text{CH}_2$ ou $\text{C}=\text{CH}$, Z_1 peut également représenter $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CC}-$,

10 Ar_1 représente un reste aromatique (phényl, naphtyl ou pyridyl) pouvant être diversement substitué par exemple par un ou plusieurs groupes choisis parmi un alkyle linéaire ou ramifié comprenant de 1 à 6 atomes de carbone, un trifluorométhyle, un trifluorométhoxy, un 2,2,2-trifluoroéthyle, un phényle, un benzyle, un cycloalkyle comprenant de 3 à 7 atomes de carbone, un hydroxyle, un thiol, un alcoxy (OR_4), thioéther (SR_4), un nitro (NO_2), un nitrile (CN), une amine (NH_2 ou $\text{NR}_4\text{R}'_4$), un dérivé d'amine (NHCOR_4 , NSO_2R_4 , $\text{NHCONR}_4\text{R}'_4$, NHCO_2R_4 , $\text{NSO}_2\text{NR}_4\text{R}'_4$), un halogène (fluor, chlore, brome ou iodé), un carbonyle (COH , COR_4 , COOR_4 , $\text{CONR}_4\text{R}'_4$) ou un hétérocycle pouvant éventuellement être substitué tel qu'un hétérocycle à 5 membres pouvant contenir de 1 à 4 hétéroatomes choisis parmi l'oxygène, le soufre ou l'azote ou par deux substituants sur des carbones voisins pouvant former un cycle avec le reste aromatique auquel ils sont attachés, ou encore, le reste $\text{Ar}-\text{Z}_1$ représente un tétrahydronaphthyle dont la liaison 15 avec X met en oeuvre un carbone saturé,

20 R_4 représente un reste alkyle, linéaire ou ramifié, comprenant de 1 à 6 atomes de carbone, R'_4 représente un hydrogène ou un reste alkyle, linéaire ou ramifié, comprenant de 1 à 6 atomes de carbone et leurs sels hydrates, solvates et bioprécurseurs physiologiquement acceptables pour l'usage thérapeutique.

25 Les isomères géométriques et optiques des composés de formule générale (I) font également partie de la présente invention ainsi que leur mélange sous forme racémique.

30

Parmi les sels physiologiquement acceptables des composés de formule générale (I) sont inclus les sels obtenus par addition d'acides organiques ou inorganiques tels que les chlorhydrates, bromhydrates, sulfates,

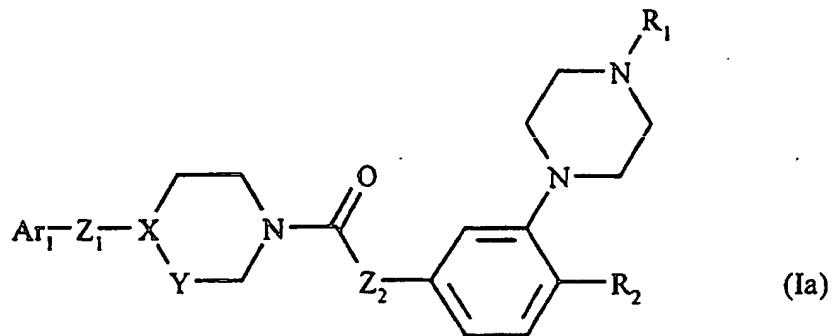
phosphates, benzoates, acétates, naphtoates, p-toluènesulfonates, méthanesulfonates, sulphamates, ascorbates, tartrates, citrates, oxalates, maléates, salicylates, fumarates, succinates, lactates, glutarates, glutaconates.

5

L'expression "bioprécurseurs" telle qu'elle est utilisée dans la présente invention s'applique à des composés dont la structure diffère de celle des composés de formule (I) mais qui, administrés à un animal ou à un être humain sont convertis dans l'organisme en un composé de formule (I).

10

Une classe particulièrement appréciée de composés de formule (I) correspond aux composés de formule (Ia)



15 dans laquelle Ar_1 , Z_1 , $X-Y$, Z_2 et R_1 sont définis comme dans la formule I et R_2 représente un radical CH_3 , OCH_3 ou un chlore.

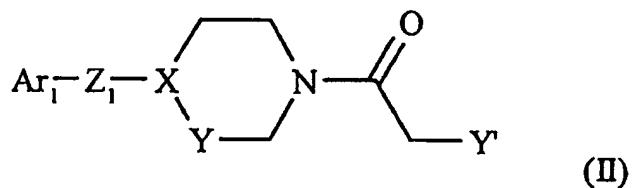
Les composés de la présente invention peuvent être préparés par différentes méthodes qui seront dépendantes de la nature d' Ar_1 , Z_1 , X , Y , Z_2 et R_1 .

20

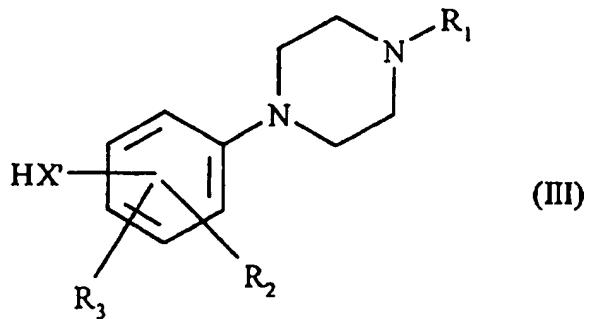
On comprendra que dans certaines réactions ou suites de réactions chimiques qui conduisent à la préparation de composés de formule générale (I) il soit nécessaire ou souhaitable de protéger des groupes sensibles éventuels dans les intermédiaires de synthèse afin d'éviter des réactions secondaires indésirables. Ceci peut être réalisé par l'utilisation (introduction et déprotection) des groupes protecteurs conventionnels tels que ceux décrits

5 dans "Protective groups in Organic Synthesis", T.W. Greene, John Wiley & Sons, 1981 et "Protecting Groups", P.J. Kocienski, Thieme Verlag, 1994. Les groupes protecteurs appropriés seront donc introduits et enlevés lors de l'étape la plus appropriée pour ce faire et en utilisant les méthodes et techniques décrites dans les références citées précédemment.

10 Les composés de formule générale (I) dans laquelle Ar_1 , Z_1 , $X-Y$, R_1 , R_2 , R_3 sont décrits comme précédemment et Z_2 représente $-CH_2O-$ ou $-CH_2NH-$ sont préparés par condensation d'un intermédiaire de formule (II) :



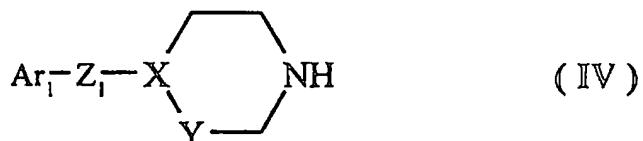
15 dans laquelle Ar_1 , Z_1 et $X-Y$ sont définis comme précédemment et Y' représente un groupe partant tel qu'un halogène (chlore, brome ou iodé), un tosylate, un mésylate ou un triflate avec une aryl pipérazine de formule générale (III) :



20 dans laquelle X' représente O ou NH et R_1 , R_2 et R_3 sont décrits comme précédemment. La condensation des arylpipérazines de formule (III) avec les électrophiles de formule (II) est réalisée en présence d'une base organique ou inorganique telle que NaH, KH, DiPEA, DBU, pyridine, DMAP, K_2CO_3 , $CaCO_3$, Cs_2CO_3 , en présence éventuellement d'un iodure tel que NaI, KI, Bu_4NI , dans un solvant anhydre polaire tel que le THF, le

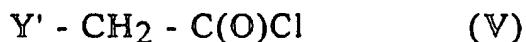
DME, le n-butanol, le t-butanol, le DMF, le DMSO, la méthyléthylcétone, à une température comprise entre 20° et 80°. Les intermédiaires de formule générale (II) sont aisément préparés par condensation d'une amine cyclique de formule générale (IV)

5



dans laquelle Ar_1 , Z_1 , $X-Y$ sont définis comme précédemment et un chlorure d'acide de formule générale (V) :

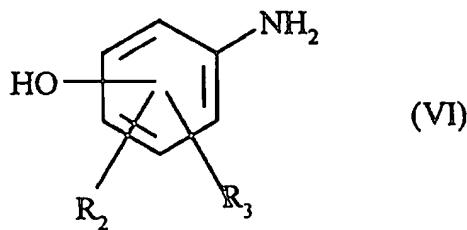
10



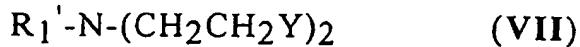
dans laquelle Y' est décrit comme précédemment en présence d'une base organique ou inorganique telle que la pyridine, la DiPEA, la DMAP, le DBU, K_2CO_3 , Cs_2CO_3 ou $CaCO_3$ dans un solvant anhydre aprotique polaire tel que le THF, le DMF, le DME, le DMSO ou la méthyléthylcétone à une température comprise entre - 10° C et 30° C.

Les intermédiaires de formule générale (III) sont préparés par diverses méthodes et techniques bien connues de l'homme de métier pour la préparation des arylpipérazines et dont le choix est dépendant de la nature de X' et de R_1 , R_2 , R_3 . C'est ainsi que, dans le cas particulier où X' est un oxygène, les intermédiaires de formule (III) sont accessibles par condensation d'une arylamine de formule (VI) :

25



dans laquelle R_2 et R_3 sont définis comme précédemment avec un dérivé d'amine de formule (VII) :

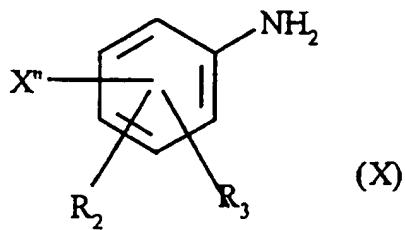


5

dans laquelle R_1' est équivalent à R_1 tel que défini comme précédemment ou R_1'

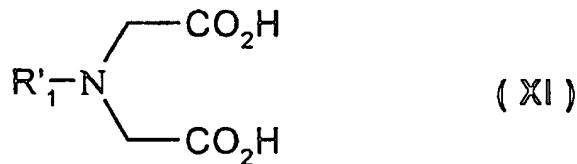
représente un groupe protecteur tel qu'un t-butoxycarbonyle ou un tosyle (qui sera transformé en R_1 ultérieurement) et Y représente un chlore, un 10 bromé, un iodé, un tosylate ou un mésylate. Cette réaction est réalisée préférentiellement dans un solvant anhydre polaire tel que le DMF, l'acetonitrile, le THF, le n-butanol, le t-butanol ou le DMSO, généralement à température de reflux du solvant utilisé, en présence d'une base organique ou inorganique généralement utilisée pour ce type de réaction, telle qu'un 15 carbonate de potassium, de sodium ou de calcium.

Les composés de formule générale (III) dans lesquels X' représente NH sont préparés par condensation d'une amine aromatique de formule générale (X)



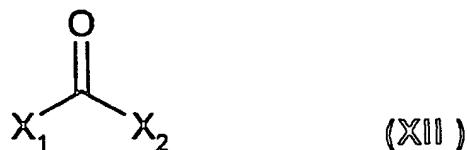
20

dans laquelle R_2 et R_3 sont définis comme précédemment et X'' représente une fonction qui pourra ultérieurement être transformée en amine (telle que par exemple un groupe nitro) soit avec un dérivé de bis(halogénoéthyl)amine de formule (VII) dans les conditions décrites précédemment pour ce type de réaction, soit avec un aminoacide de formule générale (XI)



dans laquelle R'_1 est défini comme précédemment, en présence d'anhydride acétique, suivi de la réduction de la dicétopipérazine intermédiaire ainsi 5 formée avec par exemple un borane. Dans les deux cas, le dérivé de formule (III) sera finalement obtenu après transformation du groupe représenté par X'' en amine. S'il s'agit d'un groupe nitro, cette transformation sera effectuée selon les méthodes et techniques bien connues de l'homme de métier pour transformer un nitroaromatique en un dérivé d'aniline telles que 10 par exemple l'emploi de Nickel de Raney ou de catalyseur au rhodium en présence d'hydrazine, l'hydrogénéation sur charbon-palladium à pression atmosphérique, ou encore l'utilisation de SnCl_2 ou de zinc.

Les composés de formule générale (I) dans laquelle Ar_1 , Z_1 , $\text{X}-\text{Y}$, R_1 , R_2 et 15 R_3 sont décrits comme précédemment et Z_2 représente O ou NH sont préparés par condensation d'un intermédiaire de formule générale (III) dans laquelle X' représente O ou NH, et R_1 , R_2 et R_3 sont définis comme précédemment, et d'une amine cyclique de formule (IV) dans laquelle Ar_1 , Z_1 , $\text{X}-\text{Y}$ sont définis comme précédemment, avec un dérivé de formule 20 générale (XII) :



dans laquelle X_1 et X_2 , identiques ou différents représentent chacun un 25 groupe partant tel qu'un halogène (en particulier le chlore), un groupe O-alkyle (en particulier le groupe OCCl_3), un groupe succinimyle, phtalyle ou imidazolyde. La méthode de la présente invention comprend également l'utilisation de précurseurs ou analogues bien connus des réactifs de formule

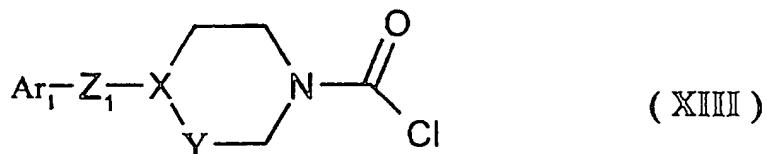
générale (XII). C'est ainsi et à titre d'exemple que la condensation des intermédiaires (III) et (IV) avec le phosgène peut être avantageusement effectuée à l'aide de diphosgène ou de triphosgène selon une procédure bien connue de l'homme de l'art.

5

Les méthodes et techniques choisies pour la mise en oeuvre de la préparation des composés de formule (I) dans laquelle Z_2 représente O ou NH par condensation des dérivés de formules (III) dans laquelle X' représente O ou NH et de dérivés de formule (IV) avec un réactif de formule (XII) telles que le choix de l'ordre des réactifs, les temps de réaction, l'isolation et/ou la purification des intermédiaires, la température de la réaction à différentes étapes de la condensation, la nature du ou des solvants, la présence de co-réactifs (tels qu'une base organique ou inorganique, par exemple une amine tertiaire) ou de catalyseurs et le choix du réactif (XII) (choix de X_1 et X_2) seront déterminés par la nature de Ar_1 , Z_1 , Z_2 (O ou NH), $X-Y$ et R_1 .

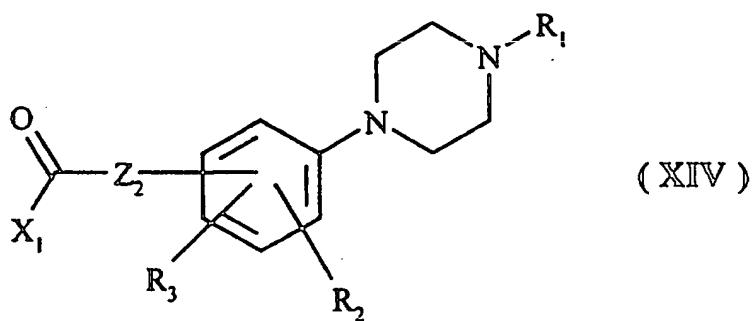
C'est ainsi que, une méthode particulièrement appréciée pour la préparation de dérivés de formule (I) dans laquelle $Z_2 = NH$ et Ar_1 , Z_1 , $X-Y$ et R_1 , R_2 , R_3 sont définis comme précédemment, consiste à faire réagir un intermédiaire de formule (III) dans laquelle X' représente NH avec du triphosgène en présence d'une base telle que la triéthylamine dans un solvant anhydre tel que le dichlorométhane et d'ajouter ensuite un composé de formule (IV) dans laquelle Ar_1 , Z_1 et $X-Y$ sont définis comme précédemment en présence d'une base telle qu'une amine tertiaire.

Dans le cas de la préparation de dérivés de formule générale (I) dans laquelle Ar_1 , Z_1 , $X-Y$ et R_1 , R_2 , R_3 sont définis comme précédemment et Z_2 représente un oxygène, une méthode particulièrement appréciée consiste à condenser tout d'abord une amine cyclique de formule (IV) avec du triphosgène en présence de triéthylamine dans un solvant anhydre tel que le dichlorométhane et d'isoler l'intermédiaire de formule générale (XIII) ainsi formé :



avant de le condenser avec un nucléophile de formule générale (III) dans laquelle X' représente un oxygène, en présence d'une base organique ou 5 inorganique telle que NaH, KH, t-BuOK dans un solvant aprotique polaire tel que le THF ou le DMF.

Doivent également être considérées comme faisant partie de la présente invention les méthodes qui permettent de préparer les produits de formule 10 (I) dans laquelle Z₂ représente O ou NH par condensation d'une amine cyclique de formule (IV) avec un dérivé de formule générale (XIV) :



15 dans laquelle X₁, R₁, R₂ et R₃ sont définis comme précédemment et Z₂ représente O ou NH, en présence d'une base organique ou inorganique dans un solvant polaire aprotique à une température comprise entre 20° et 100° C.

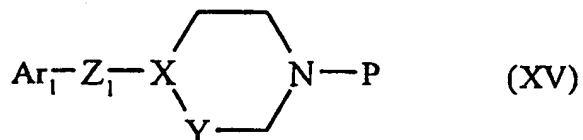
20 Les intermédiaires de formule générale IV dans laquelle Ar₁, Z₁ et X-Y sont définis comme précédemment sont préparées d'une manière générale par différentes méthodes et techniques bien connues de l'homme de l'art, telles que décrites par exemple dans les brevets DE 2801195, EP 7067 (800123), EP 12643 (800625), FR 2459795 (810116), EP 372776 (900613), FR 25 2678270 (921231), FR 2675801 (921030), EP 580398 (940126), WO

9401403 (940120) ainsi que les publications *J. Med. Chem.* 34, 3011, (1991); *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* 2, 142, (1989); *Tetrahedron* 47, 5161 (1991); *Synthesis* 11, 1023 (1991); *Izobretaniya* 37, 89 (1992) et *Tetrahedron Lett.* 35, 973, (1994).

5

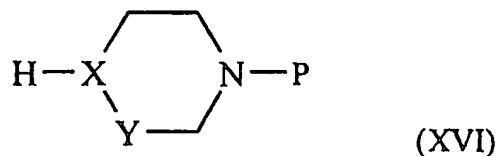
Une méthode particulièrement appréciée de la préparation des amines cycliques de formule (IV), dans le cadre de la présente invention, consiste à préparer ces dérivés à partir de précurseurs de formule générale XV.

10



15 dans laquelle Ar_1 , Z_1 et $X-Y$ sont définis comme précédemment et P représente un groupe protecteur habituellement utilisé pour protéger une amine secondaire tel que par exemple un benzyle, un benzyle dont l'aromatique est substitué, un acétyle, un trifluoroacétyle, un benzyloxycarbonyle ou un *t*-butoxycarbonyle. Les méthodes utilisées pour transformer le précurseur de formule générale (XV) en amine cyclique IV dépendra bien évidemment de la nature de P , et sont décrites dans "Protective Groups in Organic Synthesis" T.W. Greene, John Wiley & Sons, 20 1981 ou encore "Protecting Group" P.J. Kocienski, Thieme Verlag, 1994. Il est bien entendu que le choix de la nature du groupe protecteur P sera déterminé en fonction des méthodes et techniques mises en oeuvre pour la préparation des intermédiaires de formule XV.

25 Dans le cas particulier où $X-Y$ représente NCH_2 , N ou NCH_2CH_2 , une méthode particulièrement appréciée de préparation des composés de formule XVI consiste à condenser un intermédiaire de formule XVI



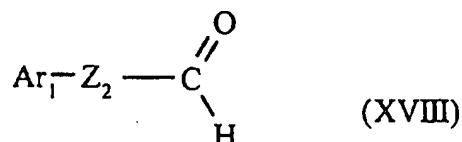
dans laquelle P représente un groupe protecteur d'une amine tel que décrit précédemment, avec un électrophile de formule XVII

5



dans laquelle Ar_1 et Z_1 sont définis comme précédemment et L représente un groupe partant. La nature de L et les conditions expérimentales utilisées 10 pour réaliser cette condensation dépendront surtout de la nature de Z_1 . C'est ainsi que, dans le cas où Z_1 représente $-(\text{CH}_2)_n$, $\text{O}(\text{CH}_2)_n$, $\text{CO}(\text{CH}_2)_n$, $\text{NH}(\text{CH}_2)_n$, $\text{NHCO}(\text{CH}_2)_n$, $\text{SO}_2(\text{CH}_2)_n$, $\text{NHSO}_2(\text{CH}_2)_n$; cette condensation pourra être réalisée entre un intermédiaire de formule (XVI) et un électrophile de formule XVII dans laquelle L sera choisi parmi Cl, Br, I, 15 OTs, OMs, OTf, en présence d'une base organique (tel que par exemple une amine tertiaire) ou inorganique (tel que par exemple Cs_2CO_3 , K_2CO_3 ou Na_2CO_3) dans un solvant anhydre polaire tel que le THF, le DME, le DMF ou le DMSO, l'isopropanol ou le t-butanol, à une température comprise entre 0°C et 80°C . Une méthode de préparation alternative mais particulièrement 20 appréciée de ces mêmes dérivés de formule (XV) dans laquelle X représente un azote et Z_1 représente $(\text{CH}_2)_n$, $\text{NH}(\text{CH}_2)_n$, $\text{O}(\text{CH}_2)_n$, $\text{SO}_2(\text{CH}_2)_n$, $\text{NHSO}_2(\text{CH}_2)_n$ ou $\text{NHCO}(\text{CH}_2)_n$ consiste à condenser une amine cyclique de formule (XVI) dans laquelle X représente un azote avec un aldéhyde de 25 formule XVIII :

25



5 dans laquelle Ar_1 est défini comme précédemment et Z_2 représente un reste Z_1 tronqué d'un méthylène, dans les conditions bien connues sous l'appellation "amination reductrice" telles que par exemple celles décrites dans Synlett, 1079, 1995. Dans le cas où Z_1 représente $(CH_2)_nCO$, $O(CH_2)_nCO$, $NH(CH_2)_nCO$, $CH = CHCO$, $CCCO$, CO ou $SO_2(CH_2)_nCO$, la condensation d'une amine cyclique de formule XVI sera effectuée avec un dérivé d'acide carboxylique de formule (XVII) dans laquelle L représente un chlore ou encore l'intermédiaire (XVII) représente une forme activée d'un acide carboxylique propice à la formation d'une amide par réaction avec une 10 amine par les méthodes et techniques bien connues de l'homme de l'art pour ce type de transformation. Dans le cas où Z_1 représente $NHSO_2$, SO_2 , $O(CH_2)_nSO_2$ $NH(CH_2)_nSO_2$ ou $(CH_2)_nSO_2$, les intermédiaires de formule (XVI) sont condensés avec des chlorures de sulfonyle de formule XVII dans laquelle L représente Cl , par les méthodes bien connues de l'homme de l'art 15 pour préparer une sulfonamide à partir d'un chlorure de sulfonyle et d'une amine.

20 Dans le cas des composés de formules (XV) dans laquelle Ar_1 , et P sont définis comme précédemment, X représente un azote et Z_1 représente OCO ou $NHCO$, les méthodes de préparation consistent par exemple à condenser soit un phénol (Ar_1OH), soit une aniline (Ar_1NH_2) et une amine de formule (XVI) avec un réactif de formule XII par les méthodes et techniques décrites précédemment pour la préparation de carbamates et d'urées.

25 Dans le cas particulier où Ar_1Z_1 représente un tétrahydronaphthyle dont la liaison avec X met en oeuvre un carbone saturé et X représente un azote, une méthode appréciée de préparation d'intermédiaire de formule (XV) consiste à condenser la tétralone appropriée avec une amine cyclique de formule XVI, en présence d'acide p-toluène sulfonique dans un solvant tel que le 30 toluène à reflux, suivi de la réduction de l'énamine ainsi formée par exemple par hydrogénéation catalytique sous pression d'hydrogène en présence de palladium ou oxyde de platine sur charbon.

Une méthode particulièrement appréciée de préparation des intermédiaires de formule (XV) dans laquelle X-Y représente NCH₂, N ou NCH₂CH₂ et Z₁ représente (CH₂)_n, O(CH₂)_n, NH(CH₂)_n, SO₂(CH₂)_n consiste à réduire des amides de formule (XV) dans lesquelles Z₁ représente respectivement 5 (CH₂)_{n-1}CO, O(CH₂)_{n-1}CO, NH(CH₂)_{n-1}CO, SO₂(CH₂)_{n-1}CO par les méthodes connues pour permettre de réduire une amide en amine, telles que l'utilisation d'un hydrure d'aluminium (par exemple LiAlH₄) dans un solvant tel que le THF ou l'éther éthylique.

10 Les intermédiaires de formule générale (XV) dans laquelle Ar₁ et P sont définis comme précédemment et X-Y représente C=CH et Z₁ représente (CH₂)_n, O(CH₂)_n ou CH=CH sont préparés par couplage d'un organométallique de formules XIX ou XX

15 Ar₁ - Z₁ - M (XIX)

Ar₁ - Z₁ - M' - Z₁ - Ar (XX)

20 dans lesquels M représente ZnBr, SnR₃ où R représente un groupe alkyle tel qu'un butyle ou B(OR')₂ où R' représente un hydrogène ou un alkyle et M' représente Zn, avec un triflate vinylique de formule (XXI)



(XXI)

25 en présence d'un dérivé du palladium tel que par exemple Pd(PPh₃)₄, éventuellement d'une base telle qu'une amine tertiaire, un carbonate de potassium, sodium ou césium, de chlorure de lithium lorsque M = SnR₃ et dans un solvant aprotique polaire tel que le THF, le DME ou le DMF à une température comprise entre 20° et 80°C (cf "Organometallics in 30 synthesis", M. Schlosser, John Wiley & son, 1994). Les triflates

intermédiaires de formule XXI sont préparés par exemple par la méthode décrite dans *Synthesis*, 993, 1991.

5 Les intermédiaires de formule XV dans laquelle Z_1 représente un reste éthynyl et X représente $C=CH$ sont préparés par couplage de triflates de formule XXI avec un acétylénique aromatique de formule XXII



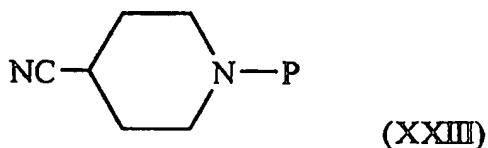
10 en présence d'un catalyseur au palladium tel que $Pd(PPh_3)_4$ ou $PdCl_2(PPh_3)_2$, d'une base telle qu'une amine secondaire ou tertiaire, un carbonate de potassium, sodium ou césum et éventuellement d'iodure de cuivre dans un solvant polaire tel que le DMSO, le DMF, le THF (cf *Organic Preparation and Procedures int.*, 27(2), 127-160, 1995).

15 Les intermédiaires de formule générale (XV) dans laquelle Ar_1 et P sont définis comme précédemment, X-Y représente $CH-CH_2$ et Z_1 représente $(CH_2)_n$, $O(CH_2)_n$ peuvent être préparés à partir des intermédiaires de formule générale (XV) dans laquelle Ar_1 et P sont définis comme 20 précédemment, X-Y représente $C=CH$ et Z_1 représente $(CH_2)_n$, $O(CH_2)_n$, CC ou $CH=CH$ par réduction des liaisons doubles et triples par hydrogénéation catalytique (H_2 , Pd/C par exemple).

25 Les dérivés des formules XV dans laquelle Z_1 représente CO, $(CH_2)_nCO$ ou encore $O(CH_2)_nCO$ et X-Y représente $C=CH$, sont préparés par couplage d'un intermédiaire de formule XIX dans laquelle Z_1 est omis ou représente $(CH_2)_n$, $O(CH_2)_n$ et M représente SnR_3 où R représente un groupe alkyle avec un triflate de formule XXI, en présence d'un catalyseur au palladium 30 tel que $Pd(PPh_3)_4$ éventuellement de chlorure de lithium et d'une base telle que le carbonate de potassium sous pression de monoxyde de carbone dans un solvant polaire tel que le THF selon la méthode décrite dans "Organometallics in synthesis", M. Schlosser, John Wiley & son, 1994.

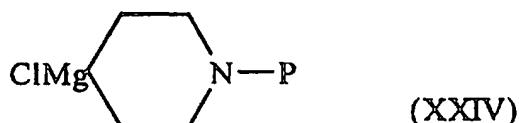
Les intermédiaires de formule XV dans laquelle Z_1 représente CO et X-Y représente CH-CH₂ sont préparés par condensation d'un dérivé aromatique "Ar₁H" avec un chlorure d'acide, selon les méthodes et techniques connues sous le nom de réaction de Friedel-Craft, telles que par exemple décrites dans J. Med. Chem. 33, 903, 1990. Une méthode alternative (dont le choix dépendra essentiellement de la nature de Ar₁) de préparation de composés de formule XV dans laquelle Z_1 représente CO et X-Y représente CH-CH₂ consiste à condenser un dérivé organométallique Ar₁-M dans laquelle M représente MgCl, MgBr ou Li avec un nitrile de formule XXIII

10



15 dans un solvant anhydre polaire tel que l'éther éthylique, le THF ou le DME, à une température comprise entre - 20° C et 60° C, suivi de l'hydrolyse acide du milieu réactionnel.

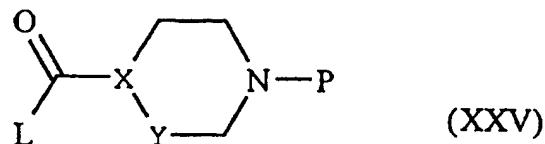
20 Les intermédiaires de formule générale (XV) dans laquelle Z_1 représente (CH₂)_n, O(CH₂)_n, NH(CH₂)_n, SO₂(CH₂)_n et X-Y représente CH-CH₂ peuvent également être préparés par condensation d'un nucléophile de formule générale XXIV



25 (dont une méthode de préparation est décrite dans le brevet US 4335127; 1982) avec un dérivé de formule XVII dans laquelle Z_1 représente (CH₂)_n, O(CH₂)_n, SO₂(CH₂)_n et L est défini comme précédemment.

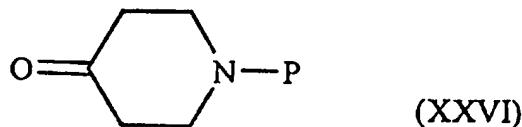
Dans le cas particulier où Z_1 représente OCO ou $NHCO$ et $X-Y$ représente $CH-CH_2$ ou $C=CH$, une méthode appréciée de préparation des intermédiaires de formule (I) consiste à condenser un phénol (Ar_1OH) ou une aniline (Ar_1NH_2) avec un dérivé de formule XXV

5



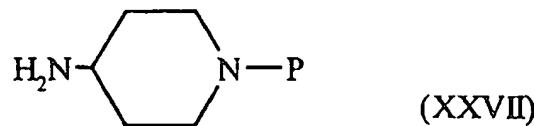
10 dans laquelle L et le carboxyle auquel il est attaché constituent la forme activée d'un acide carboxylique propice à la formation d'un amide ou d'un ester par condensation avec une amine ou un alcool par les méthodes et techniques bien connues de l'homme de l'art.

15 Dans le cas particulier où Z_1 représente NH et $X-Y$ représente $CH-CH_2$, les intermédiaires de formule XV sont préparés par une réaction d'amination réductrice, utilisant par exemple $NaBH_4$ ou $NaBH_3CN$ comme agent réducteur entre une aniline de formule Ar_1NH_2 et une pipéridone de formule XXVI



20 dans laquelle P est défini comme précédemment.

Dans les cas particuliers où $X-Y$ représente $CH-CH_2$ et Z_1 représente $CONH$, SO_2NH , $(CH_2)_nNH$, $CO(CH_2)_nNH$ ou $O(CH_2)NH$, les intermédiaires de formule XV sont préparés par condensation d'une amino 25 pipéridine de formule XXVII



avec un électrophile de formule XXVIII

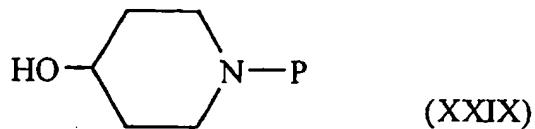
5



10 dans laquelle Z'_1 représente Z_1 tronqué du reste NH terminal et L est défini comme précédemment. Cette condensation sera effectuée par différentes techniques et méthodes qui dépendront de la nature de Z'_1 et L et qui sont similaires aux techniques et méthodes précédemment décrites pour la condensation des intermédiaires XVI et XVII (dans lequel X représente un azote). La réaction d'amination réductrice telle que décrite précédemment peut également être mise en oeuvre pour la préparation de composés de formule XV dans laquelle Z_1 représente $(\text{CH}_2)_n \text{NH}$, $\text{O}(\text{CH}_2)_n \text{NH}$ ou $15 \text{SO}_2(\text{CH}_2)_n \text{NH}$ à partir des amines de formule XXVII et d'aldéhyde respectivement de formules $\text{Ar}_1(\text{CH}_2)_{n-1} \text{CHO}$, $\text{Ar}_1 \text{O}(\text{CH}_2)_{n-1} \text{CHO}$ ou $\text{SO}_2(\text{CH}_2)_{n-1} \text{CHO}$ ou à partir d'amines de formule $\text{Ar}_1(\text{CH}_2)_n \text{NH}_2$, $\text{Ar}_1 \text{O}(\text{CH}_2)_n \text{NH}_2$ ou $\text{Ar}_1 \text{SO}_2(\text{CH}_2)_n \text{NH}_2$ avec la pipéridone XXVI.

20 Les intermédiaires de formule XV dans laquelle Z_1 représente OCONH ou NHCONH et X-Y représente $\text{CH}-\text{CH}_2$ sont préparés par condensation d'une aminopiperidine de formule XXVII et d'un phénol ($\text{Ar}_1 \text{OH}$) ou d'une aniline ($\text{Ar}_1 \text{NH}_2$) avec un électrophile de formule XII selon les méthodes et techniques décrites précédemment pour la préparation de carbamates ou 25 d'urées.

Dans le cas particulier où Z_1 représente O et X-Y représente $\text{CH}-\text{CH}_2$, les intermédiaires de formule XV sont préparés par une réaction de Mitsunobu à 30 partir d'un dérivé $\text{Ar}_1 \text{OH}$ et d'un dérivé hydroxylé de pipéridine de formule (XXIX)



dans laquelle P est défini comme précédemment.

5 Dans le cas particulier où X-Y représente CH-CH₂ et Z₁ représente (CH₂)_nO, O(CH₂)_nO, NH(CH₂)_nO, CO(CH₂)_nO ou SO₂(CH₂)_nO, les intermédiaires de formule XV sont préparés par condensation d'une hydroxy pipéridine de formule (XXIX) avec un électrophile de formule (XXVIII) dans lequel Z'₁ représente Z₁ tronqué d'un oxygène terminal et L représente un groupe partant tel qu'un halogène (chlore, brome ou iodé), un tosylate, un 10 mésylate ou un triflate. Cette condensation peut être réalisée en présence d'une base, organique (telle qu'une amine tertiaire, le t-butylate de potassium ou encore le butyllithium) ou inorganique (par exemple, NaH, KH, Cs₂CO₃) dans un solvant anhydre polaire tel que le THF, le DME, le 15 DMF, le DMSO, le t-butanol, à une température comprise entre - 15° C et 80° C.

Les intermédiaires de formule XV dans laquelle Z_1 représente NHCOO et $X-Y$ représente $\text{CH}-\text{CH}_2$ sont préparés par condensation d'un alcool de formule (XXIX) et d'un dérivé d'aniline (Ar_1NH_2) avec un réactif de formule XII selon les méthodes et techniques décrites précédemment pour la préparation d'un carbamate.

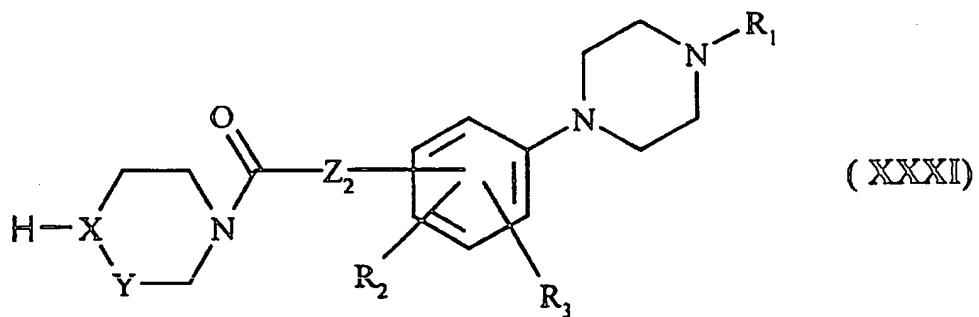
Les intermédiaires de formule XV dans lesquels Z_1 représente NHSO_2 , SO_2 , $(\text{CH}_2)_n\text{SO}_2$, $\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{SO}_2$ ou $\text{NH}(\text{CH}_2)_n\text{SO}_2$ et $X-Y$ représente CH-CH_2 sont préparés par condensation d'un chlorure de sulfonyle répondant à la formule XXX

Ar Z₁ - Cl (XXX)

avec un nucléophile de formule XXIV dans un solvant aprotique polaire tel que l'éther éthylique ou le THF à une température comprise entre 0° et 60° C.

5 Doivent également être considérées comme faisant partie de la présente invention, des méthodes de synthèse alternatives des composés de formule (I) dans laquelle X-Y représente NCH₂, N, NCH₂CH₂ qui consistent à condenser des intermédiaires de formule générale (XXXI)

10



15 dans laquelle Z₂, R₁, R₂ et R₃ sont définis comme précédemment avec un électrophile de formule (XVII) dans laquelle Z₁ et L sont définis comme précédemment et ceci, selon les méthodes et techniques décrites précédemment pour la condensation de XVI avec XVII et dont le choix dépendra essentiellement de la nature de Z₁.

20 Dans le cas particulier des composés de formule (I) avec X = N et Z₁ = OCO ou NHCO, une méthode alternative de préparation consiste à faire réagir un phénol de formule Ar₁OH ou une amine de formule Ar₁NH₂ et une amine de formule (XXXI) définie comme précédemment avec un composé de formule (XII) par les méthodes et techniques décrites précédemment pour la préparation de carbamates et d'urées.

25 Dans le cas particulier des composés de formule générale (I) dans laquelle R₁ représente un hydrogène, il est préférable de mettre en oeuvre, pour certaines réactions qui le nécessitent, des intermédiaires réactionnels dans

lesquels R_1 représente un groupe protecteur tel que par exemple un t-butoxycarbonyl (BOC) qui sera introduit préalablement par condensation de l'intermédiaire approprié dans lequel $R_1 = H$ avec un réactif adéquat tel que $(BOC)_2O$, $BOC-ON = C(CN)-Ph$, $BOC-ONH_2$. Ceci permettra de préparer, 5 selon les méthodes et techniques présentées préalablement, des intermédiaires de formule générale (I) dans lesquels $R_1 = BOC$ et de transformer ces intermédiaires en produits finaux de formule générale (I) dans lesquels $R_1 = H$ après déprotection du t-butoxycarbonyl selon les méthodes et techniques bien connues pour ce type de transformation telle 10 que l'utilisation d'acide (HCl , CF_3CO_2H , H_2SO_4) en milieu organique.

Doivent également être considérées comme faisant partie intégrale de la présente invention toutes les méthodes qui permettent de transformer un dérivé de formule (I) en un autre dérivé de formule (I) dans laquelle au 15 moins un des substituants Ar_1 , Z_1 , $X-Y$, Z_2 , R_1 , R_2 ou R_3 sont différents, par les méthodes et techniques bien connues de l'homme de l'art. C'est ainsi, et à titre d'exemple, que les dérivés de formule générale (I) dans lesquels Ar_1 représente un phényle substitué par un groupe NO_2 peuvent être transformés en dérivés de formule (I) dans lesquels Ar_1 représente un 20 phényle substitué en même position par un groupe NH_2 par les méthodes et techniques bien connues pour ce type de réduction telles que décrites par exemple dans "Comprehensive Organic Transformation", p. 412 ; R. C. Larock, VCH, 1989, parmi lesquelles on peut citer l'hydrogénéation atmosphérique catalysée au palladium sur charbon, l'utilisation du $SnCl_2$, de 25 zinc, de Ni de Raney ou encore de catalyseur au rhodium en présence d'hydrazine. Les composés de formule générale (I) dans lesquels Ar_1 représente un aromatique substitué par un groupement NH_2 peuvent eux aussi être transformés en de nombreux autres dérivés de formule (I) tels que des dérivés dans lesquels Ar_1 représente un aromatique substitué par 30 NR_4R_4' , $NHCOR_4$, $NHCO_2R_4$, $NHCOR_4$, $NHSO_2R_4$, $NHSO_2OR_4$, $NHSO_2NR_4R_4'$ par les méthodes et techniques bien connues pour transformer une amine aromatique en amide, carbonate, urée, sulfonamide, sulfonate ou sulfonylurée.

Lorsque l'on désire isoler un composé selon l'invention à l'état de sel, par exemple de sel par addition avec un acide, on peut y parvenir en traitant la base libre de formule générale (I) par un acide approprié de préférence en quantité équivalente, ou par le sulfate de créatinine dans un solvant approprié.

Lorsque les procédés décrits ci-dessus pour préparer les composés de l'invention donnent des mélanges de stéréoisomères, ces isomères peuvent être séparés par des méthodes conventionnelles telles que la chromatographie préparative.

Lorsque les nouveaux composés de formule générale (I) possèdent un ou plusieurs centres asymétriques, ils peuvent être préparés sous forme de mélange racémique ou sous forme d'enantiomères que ce soit par synthèse énantiosélective ou par résolution. Les composés de formule (I) possédant au moins un centre asymétrique peuvent par exemple être séparés en leurs énantiomères par les techniques habituelles telles que la formation de paires diastéréomériques par formation d'un sel avec un acide optiquement actif tel que l'acide (+)-di-*p*-toluoyl-l-tartrique, l'acide (+)-camphorsulfonique, l'acide (-)-camphorsulfonique, l'acide (+)-phénylpropionique, l'acide (-)-phénylpropionique, suivie par cristallisation fractionnée et régénération de la base libre. Les composés de formule (I) dans lesquels R₁ est un hydrogène comprenant au moins un centre asymétrique peuvent également être résolus par formation d'amides diastéréomériques qui sont séparés par chromatographie et hydrolysés pour libérer l'auxiliaire chiral.

Les exemples qui suivent illustrent l'invention sans toutefois en limiter la portée.

30 Les spectres RMN du proton ont été enregistrés sur un appareil Brücker AC 200 . Les déplacements chimiques sont exprimés en ppm et les abréviations suivantes ont été utilisées : "s" pour singule; "se" pour singule élargi, "d"

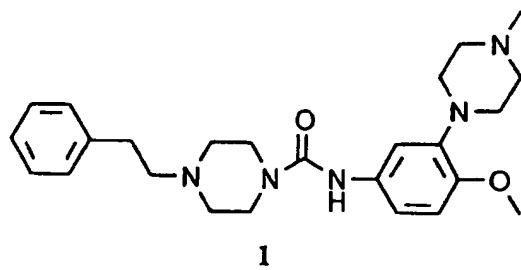
pour doublet,"dd" pour doublet de doublet,"t" pour triplet,"q" pour quadruplet,"sx" pour sextuplet, "m" pour multiplet,"M" pour massif.

Les spectres infrarouge ont été enregistrés sur un appareil Nicolet 510P. Les 5 bandes d'absorption sont données en cm^{-1} .

Les analyses élémentaires ont été réalisées sur un appareil Fisons EA 1108.

EXAMPLE 1

10 **Difumarate du N-[4-méthoxy-3-(4-méthylpipérazin-1-yl)phényl]-4-phénéthylpipérazin-1-ylamide**



15 Une solution de 4-méthoxy-3-(4-méthylpipérazin-1-yl)aniline pouvant être préparée selon la méthode décrite dans le brevet européen 0533266-11 (500mg, 2.26mmol) et de triéthylamine (315 μ l, 2.27mmol) dans le dichlorométhane (10ml) est canulée lentement sur une solution de triphosgène (225mg, 0.76mmol) dans le dichlorométhane (30ml) 20 sous atmosphère d'azote. Pendant cette opération, le mélange réactionnel est refroidi avec un bain de glace. Il est ensuite ramené à température ambiante pendant 20mn avant l'ajout de la 4-phénéthylpipérazine (430mg, 2.26mmol) et la triéthylamine (315 μ l, 2.27mmol) diluées dans le dichlorométhane (10ml). Après 2 h à 25 température ambiante, le mélange est dilué avec de l'eau puis extrait trois fois avec de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont rassemblées, lavées une fois avec une solution saturée en chlorure de sodium, séchées sur sulfate de magnésium et concentrées. Le brut est

purifié par chromatographie-éclair avec un mélange (90/9/1) de dichlorométhane/méthanol/ammoniaque.

Masse obtenue : 831mg (Rdt : 84%)

5

Ce composé est dissous dans le méthanol et traité avec de l'acide fumarique pour donner le fumarate correspondant. Celui-ci est cristallisé dans l'éther.

10 *Analyse Elémentaire pour: C₂₅H₃₅N₅O₂-2C₄H₄O₄*

Calculées: C 59.18 ; H 6.47 ; N 10.46 ; Expérimentales: C 58.75 ; H 6.53 ; N 10.40

Masse : 438 (MH⁺), 248, 191, 136

15

IR (KBr): 3400,3028,1707,1639,1508

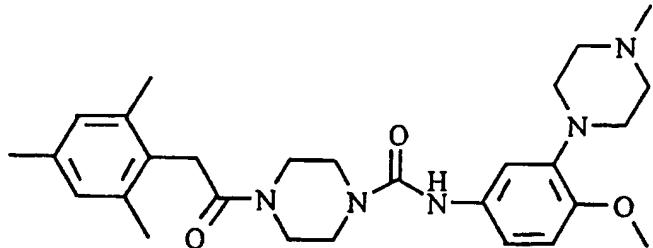
RMN 1H (DMSO) : 2.42-2.48 (m,9H); 2.74 (M,6H); 3.00 (M,4H); 3.35 (M,4H); 3.71 (s,3H); 6.57 (s,4H); 6.79 (d,1H); 7.09-7.31 (m,7H); 8.29

20 *(s,1H).*

Point de fusion : 120°C

EXEMPLE 2

Fumarate du N-[4-méthoxy-3-(4-méthylpipérazin-1-yl)phényl]-4-(2,4,6-triméthylbenzylcarbonyl)pipérazin-1-ylamide



5

2

Composé 2a : 1-(2,4,6-triméthylbenzylcarbonyl)-4-(*tert*-butyloxycarbonyl) pipérazine

Une solution de *tert*-butyloxycarbonylpipérazine (1.05 g, 5.61 mmol) et
 10 d'acide mésitylacétique (1.0 g, 5.61 mmol) dans le dichlorométhane (50 ml) est agitée pendant trois jours à température ambiante en
 présence du chlorhydrate de la 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide (1.08 g, 5.61 mmol), de triéthylamine (800 ml, 5.61 mmol) et de 4-diméthylaminopyridine (une pointe de
 15 spatule). Après dilution dans l'eau, le mélange est extrait trois fois à l'acétate d'éthyle, puis les phases organiques rassemblées sont lavées avec une solution saturée en chlorure de sodium, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées. Le brut est purifié par chromatographie-éclair avec un mélange (90/9/1) de dichlorométhane/
 20 méthanol/ammoniaque.

Masse obtenue : 1.7 g (Rdt : 88%)

RMN 1H (CDCl₃) : 1.45 (s, 9H); 2.18 (s, 6H); 2.23 (s, 3H); 3.43 (M, 4H);
 25 3.56 (M, 4H); 3.61 (s, 2H); 6.83 (s, 2H).

Composé 2b: 1-(2,4,6-triméthylbenzylcarbonyl)pipérazine

L'acide trifluoroacétique (4.9ml) est additionné lentement à une solution du composé 2a (1.7g;4.91mmol) dans le dichlorométhane (25ml) maintenue à 0°C. Le mélange réactionnel est ensuite ramené à température ambiante et la réaction est suivie par chromatographie sur 5 couche mince. Après 1 h, la réaction est complétée. L'acide trifluoroacétique est neutralisé avec une solution saturée en hydrogénocarbonate de sodium. Les phases sont séparées et la phase organique est lavée avec une solution saturée en chlorure de sodium séchée sur sulfate de magnésium et concentrée. Le brut réactionnel est 10 purifié par chromatographie-éclair avec un mélange (90/10/1) de dichlorométhane/méthanol/ammoniaque.

Masse obtenue : 1.08 g (Rdt : 89 %)

15 RMN 1H (CDCl₃) : 1.25 (se,1H); 2.22 (s,6H); 2.25 (s,3H); 2.86 (M,4H); 3.61 (M,6H); 6.85 (s,2H).

Composé 2 : Le composé 2 est préparé suivant la procédure décrite dans l'exemple 1 à partir des réactifs suivants : triphosgène (204mg,0.69mmol) ; 4-méthoxy-3-(4-méthylpipérazin-1-yl)aniline (555mg,2.06mmol) ; triéthylamine (290μlx2,2.06mmolx2) ; 1-(2,4,6-triméthylbenzylcarbonyl)pipérazine (2b) (506mg, 2.06mmol) ; dichlorométhane (40ml).

25 Le brut est purifié par chromatographie-éclair avec un mélange (92/8/1) puis (90/9/1) de dichlorométhane/méthanol/ammoniaque.

Masse obtenue : 756 mg (Rdt : 75 %)

30 Ce composé est dissous dans le méthanol et traité avec de l'acide fumarique pour donner le fumarate correspondant. Celui-ci est cristallisé dans l'éther.

Analyse Elémentaire pour: C₂₈H₃₉N₅O₃-C₄H₄O₄

Calculées: C 63.04 ; H 7.11 ; N 11.49 ; Expérimentales: C 62.91 ; H 7.46 ; N 11.12

5 *Masse (DCI/NH₃): 494 (MH⁺), 248,222*

IR (KBr): 3440, 3315, 3012, 2907, 2861, 1637, 1512, 1439, 1222

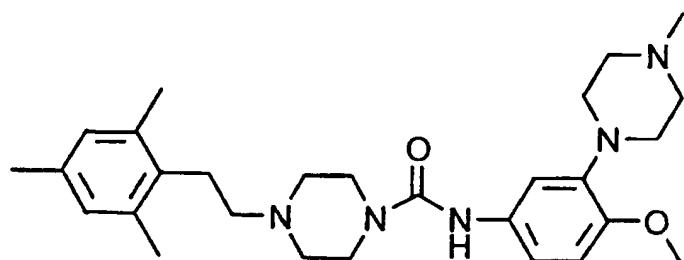
10 *RMN 1H (DMSO): 2.10 (s, 6H); 2.18 (s, 3H); 2.32 (s, 3H); 2.62 (m, 4H); 2.97 (m, 4H); 3.47 (m, 8H); 3.65 (s, 2H); 3.71 (s, 3H); 6.55 (s, 2H); 6.80 (m, 3H); 7.04 (m, 2H); 8.37 (s, 1H).*

Point de fusion: 197°C

15

EXEMPLE 3

Difumarate du N-[4-méthoxy-3-(4-méthylpipérazin-1-yl)phényl]-4-(2,4,6-triméthylphénéthyl)pipérazin-1-ylamide



20

3

Composé 3a: 1-(2,4,6-triméthylphénéthyl)pipérazine

25 *A une suspension du composé 2b (551mg, 2.24mmol) dans l'éther éthylique (10ml) est ajoutée lentement une solution d'hydrure de lithium et d'aluminium (3.4ml d'une solution 1M dans l'éther éthylique, 3.4mmol). Après 1/2h, le mélange réactionnel est neutralisé lentement par une solution 3M de soude puis filtré sur Célite. Les*

phases sont séparées et la phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée. Le brut est purifié par chromatographie-éclair avec un mélange (90/9/1) de dichlorométhane/méthanol/ammoniaque.

5

Masse obtenue : 413mg (Rdt : 79%)

10 RMN 1H (CDCl₃) : 1.67 (s,1H); 2.25 (s,3H); 2.31 (s,6H); 2.36-2.45 (m,2H); 2.55 (M,4H); 2.78-2.87 (m,2H) ; 2.96 (t,4.9Hz,4H); 6.84 (s,2H).

15 Composé 3 : Le composé 3 est préparé suivant la procédure décrite dans l'exemple 1 à partir des réactifs suivants : triphosgène (172mg,0.58mmol) ; 4-méthoxy-3-(4-méthylpipérazin-1-yl)aniline (384mg,1.74mmol) ; triéthylamine (244 μ lx2,1.74mmolx2); 1-(2,4,6-triméthylphénéthyl)pipérazine (3a) (403mg, 1.74mmol) ; dichlorométhane (40ml).

20 Le brut est purifié par chromatographie-éclair avec un mélange (92/8/1) puis (90/9/1) de dichlorométhane/méthanol/ammoniaque.

Masse obtenue : 792 mg (Rdt : 95 %)

25 Ce composé est dissous dans le méthanol et traité avec de l'acide fumarique pour donner le fumarate correspondant. Celui-ci est cristallisé dans l'éther.

30 *Analyse Élémentaire pour: C₂₈H₄₁N₅O₂-2C₄H₄O₄-0.64H₂O-0.5C₄H₁₀O*

Calculées: C 60.02 ; H 7.33 ; N 9.21 ; Expérimentales: C 59.87 ; H 7.26 ; N 9.18

Masse (DCI/NH₃): 480(MH+),248,233,136

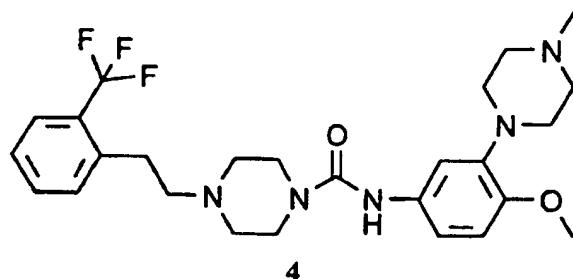
IR (KBr) : 3440, 2914, 1683, 1643, 1512, 1262, 985

RMN 1H (DMSO) : 2.16 (s,3H); 2.23 -s,6H); 2.40 (M,5H); 2.49 (M,4H); 2.74 (M,6H); 3.00 (M,4H); 3.45 (M,4H); 3.72 (s,3H); 6.58 (s,4H); 6.80 (m,3H); 7.05 (m,2H); 8.29 (s,1H).

Point de fusion : 103°C

EXEMPLE 4

10 **Fumarate du N-[4-méthoxy-3-(4-méthylpipérazin-1-yl)phényl]-4-(2-trifluorométhylphénéthyl)pipérazin-1-ylamide**



15 **Composé 4a : 1-(2-trifluorométhylbenzylcarbonyl)-4-(*tert*-butyloxycarbonyl) pipérazine**

Le composé 4a est préparé suivant la même procédure que celle décrite pour le composé 2a à partir des réactifs suivants : acide (2-trifluorométhylphényle)acétique (1.14g, 5.56mmol); 1-*tert*-butyloxycarbonylpipérazine (1.04g, 5.56mmol); chlorhydrate de la 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide (1.07g, 5.56mmol); 4-diméthylaminopyridine (une pointe de spatule); dichlorométhane (50ml). Le brut est engagé directement dans l'étape suivante.

25

Masse obtenue : 1.92g (Rdt : 93%)

RMN 1H (CDCl₃) : 1.43 (s,9H); 3.40 (M,6H); 3.62 (M,2H); 3.86 (s,2H); 7.35 (t,7.5Hz,2H); 7.50 (d,7.6Hz,1H); 7.63 (d,7.5Hz,1H).

Comp sé 4b: 1-(2-trifluorométhylbenzylcarbonyl)pipérazine

Le composé 4b est préparé suivant la même procédure que celle décrite pour le composé 2b à partir des réactifs suivants : composé 4a (1.92g,5.15mmol); acide trifluoroacétique (4.7ml), dichlorométhane (25ml). Le brut est purifié par chromatographie-éclair avec un mélange (90/9/1) de dichlorométhane/méthanol/ammoniaque.

Masse obtenue : 866 mg (Rdt : 62%)

10 *RMN 1H (CDCl₃)* : 2.75-2.88 (m,4H); 3.41 (t,4.4Hz,2H); 3.64 (t,4.9Hz,2H); 3.87 (s,2H); 7.36 (M,2H); 7.50 (d,7.4Hz,1H); 7.65 (de,8.9Hz,1H).

Composé 4c: 1-(2-trifluorométhylphénéthyl)pipérazine

15 Le composé 4c est préparé suivant la même procédure que celle décrite pour le composé 3a à partir des réactifs suivants : composé 4b (866mg,3.18mmol); hydrure de lithium et d'aluminium (4.8ml d'une solution 1M dans l'éther éthylique,4.8mmol); éther éthylique (15ml).
20 Le brut est purifié par chromatographie-éclair avec un mélange (90/9/1) de dichlorométhane/méthanol/ammoniaque.

Masse obtenue : 385mg (Rdt : 45%)

25 *RMN 1H (CDCl₃)* : 1.84 (se,1H); 2.53 (M,6H); 2.92 (M,6H); 7.24-7.62 (m,4H).

30 Composé 4 : Le composé 4 est préparé suivant la procédure décrite pour le composé 1 à partir des réactifs suivants : triphosgène (150mg,0.50mmol) ; 4-méthoxy-3-(4-méthylpipérazin-1-yl)aniline (310mg,1.19mmol) ; pyridine (130μlx2,1.64mmolx2) ; 1-(2-trifluorométhylphénéthyl)pipérazine (4c) (385mg, 1.19mmol) ; dichlorométhane (40ml).

Le brut est purifié par chromatographie-éclair avec un mélange (80/20/1) de dichlorométhane/méthanol/ammoniaque.

Massé obtenue : 423 mg (Rdt : 70 %)

5

Ce composé est dissous dans le méthanol et traité avec de l'acide fumrique pour donner le fumarate correspondant. Celui-ci est cristallisé dans l'éther.

10 *Analyse Elémentaire pour: C₂₆H₃₄F₃N₅O₂-C₄H₄O₄-0.55H₂O*

Calculées: C 57.05 ; H 6.24 ; N 11.09 ; Expérimentales: C 56.92 ; H 6.35 ; N 10.80

15 *IR (KBr) : 3422,2952,2838,1642,1508*

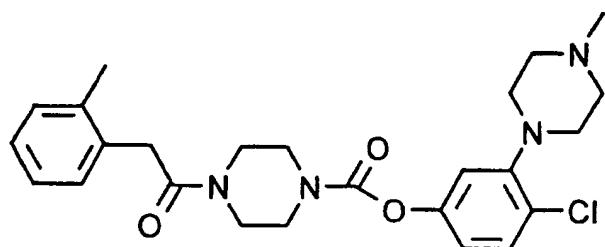
RMN 1H (DMSO) : 2.40 (s,3H); 2.51 (M,6H); 2.72 (M,4H); 3.01 (M,6H); 3.45 (M,4H); 3.74 (s,3H); 6.59 (s,2H); 6.81 (d,8.7Hz,1H); 7.08 (m,2H); 7.40-7.72 (m,4H); 8.31 (s,1H).

20

Point de fusion : 124°C

EXEMPLE 5

25 **Fumarate du 4-(2-méthylbenzylcarbonyl)pipérazin-1-ylate de [4-chloro-3-(4-méthylpipérazin-1-yl)]phényle**



Composé 5a: 1-(2-méthylbenzylcarbonyl)-4-(*tert*-butyloxycarbonyl) pipérazine

Le composé 5a est préparé suivant la même procédure que celle décrite pour le composé 2a à partir des réactifs suivants : acide *o*-tolylacétique (500mg,3.3mmol); 1-*tert*-butyloxycarbonylpipérazine (620mg, 3.3mmol); chlorhydrate de la 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide (688mg,3.3mmol); triéthymamine (460ml,3.3mmol); 4-diméthylaminopyridine (une pointe de spatule); dichlorométhane (30ml). Le brut est purifié par chromatographie-éclair avec un mélange (100/0/1) puis (95/5/1) de dichlorométhane/méthanol/ammoniaque.

Masse obtenue : 803mg (Rdt : 76%)

15 *Analyse Elémentaire pour: C₁₈H₂₆N₂O₃*

Calculées: C 67.90 ; H 8.23 ; N 8.80 ; Expérimentales: C 67.49 ; H 8.21 ; N 8.74

IR (KBr) : 2972,2913,1701,1636

20

RMN 1H (CDCl₃) : 1.42 (s,9H); 2.25 (s,3H); 3.36 (M,6H); 3.60 (M,2H); 3.73 (s,2H); 7.05-7.15 (m,4H).

Composé 5b: 1-(2-méthylbenzylcarbonyl)pipérazine

25

Le composé 5b est préparé suivant la même procédure que celle décrite pour le composé 2b à partir des réactifs suivants : composé 5a (765mg,2.4mmol); acide trifluoroacétique (2.2ml),dichlorométhane (12ml). Le brut est purifié par chromatographie-éclair avec un mélange (95/5/1) de dichlorométhane/méthanol/ammoniaque.

Masse obtenue : 436 mg (Rdt : 83%)

Analyse Elémentaire pour: C₁₃H₁₈N₂O

Calculées: C 69.80 ; H 8.38 ; N 12.52 ; Expérimentales: C 69.93 ; H 8.44 ; N 12.44

5 *RMN 1H (CDCl₃) : 2.26 (s,3H); 2.71 (t,4.8Hz,2H); 2.83 (t,5.1Hz,2H); 3.37 (t,5.0Hz,2H); 3.64 (t,5.1Hz,2H); 3.66 (s,2H); 4.75 (s,1H); 7.14 (m,4H).*

Composé 5c : **1-chlorocarbonyl-4-(2-méthylbenzylcarbonyl) pipérazine**

10

Une solution du composé **5b** (300mg,1.37mmol) et de pyridine (110ml,1.37mmol) dans le dichlorométhane (10ml) est canulée lentement sur une solution de triphosgène (136mg,0.46mmol) dans le dichlorométhane (10ml) maintenue à 0°C. Le mélange est ensuite 15 ramené à température ambiante et laissé 1/2h avant d'être dilué avec de l'eau. La phase organique est alors lavée avec une solution saturée en chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium et concentrée. Le brut est purifié par chromatographie-éclair avec un mélange (40/60) d'éther de pétrole/acétate d'éthyle .

20

Masse obtenue : 261mg (Rdt : 67%)

IR (KBr) : 2923,2890,1721,1643

25 *RMN 1H (CDCl₃) : 2.26 (s,3H); 3.45-3.71 (M,8H); 3.68 (s,2H); 7.12 (m,4H).*

30 **Composé 5** : Une solution de 4-chloro-3-(4-méthylpipérazin-1-yl)phénol préparé suivant la méthode décrite dans le brevet français n° 9408981 (211mg,0.93mmol) dans le tétrahydrofurane (4ml) est canulée sur une suspension d'hydrure de sodium (50%,49mg,1.02mmol) dans le tétrahydrofurane (10ml) maintenue à 0°C. Le mélange réactionnel est ensuite ramené à température ambiante et agité pendant 20mn. Après ce

5 temps, une solution du composé 5c (261mg,0.93mmol) est additionnée et le mélange est agité pendant encore 1h. Il est dilué avec de l'eau et extrait trois fois avec de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques réunies sont lavées avec une solution saturée en chlorure de sodium, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées. Le brut est purifié par chromatographie-éclair avec un mélange (95/5/1) de dichlorométhane/méthanol/ammoniaque.

10 *Masse obtenue : 394 mg (Rdt : 90 %)*
Ce composé est dissous dans le méthanol et traité avec de l'acide fumarique pour donner le fumarate correspondant. Celui-ci est cristallisé dans l'éther.

15 *Analyse Elémentaire pour: C₂₅H₃₁ClN₄O₃-C₄H₄O₄*
Calculées: C 59.33 ; H 6.01 ; N 9.54 ; Expérimentales: C 59.43 ; H 6.05 ; N 9.56

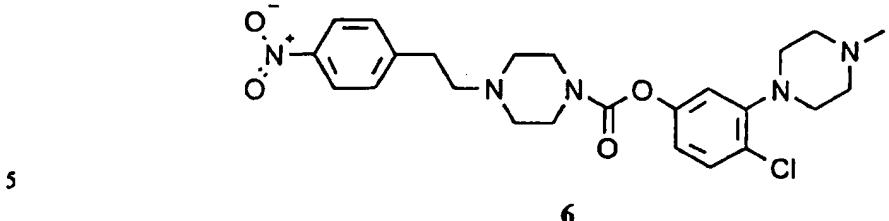
20 *Masse (DCI/NH₃) : 471(MH+),437,339,219,136*
IR (KBr) : 3450,3009,2927,2853,1698,1646,1428,1242

25 *RMN 1H (DMSO) : 2.21 (s,3H); 2.33 (s,3H); 2.63 (M,4H); 3.01 (M,4H); 3.45 (M,2H); 3.60 (M,6H); 3.74 (s,2H); 6.60 (s,2H); 6.85 (dd, 2.7 et 8.7 Hz,1H); 6.95 (d,2.6 Hz,1H); 7.07-7.16 (m,4H); 7.41 (d,8.6 Hz,1H).*

Point de fusion : 189°C

EXEMPLE 6

Hémifumarate du 4-(4-nitrophénéthyl)pipérazin-1-yloate de [4-chloro-3-(4-méthylpipérazin-1-yl)]phényle

**Composé 6a : 1-(4-nitrophénéthyl)pipérazine**

10 Une solution de bromure de 4-nitrophénéthyle (1.58g; 6.52mmol) est agitée pendant deux heures à température ambiante en présence de pipérazine (2.81g; 32.6mmol) et de carbonate de césum (3.19g; 9.8mmol) dans le DMF (60ml). Le mélange réactionnel est ensuite concentré, puis repris dans l'eau et extrait trois fois à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont réunies, lavées avec une solution saturée en chlorure de sodium, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie-éclair avec un gradient de (95/5/1) à (85/15/1) de dichlorométhane/méthanol/ammoniaque

15

20

Masse obtenue : 1.046 g (Rdt : 68 %)

Analyse Élémentaire pour: C₁₂H₁₇N₃O₂

Calculées: C 61.26 ; H 7.28 ; N 17.86 ; Expérimentales: C 61.10 ; H

25

7.27 ; N 17.53

IR (KBr) : 3266, 2950, 2815, 1516, 1344

RMN 1H (CDCl₃) : 1.85 (s, 1H), 2.47 (m, 4H), 2.56 (m, 2H), 2.87 (m,

30

6H,), 7.33 (d, 8.6Hz, 2H), 8.11 (d, 8.7Hz, 2H).

Comp sé 6b : 1-chlorocarbonyl-4-(*p*-nitrophénéthyl)pipérazine

Le composé 6b est préparé suivant la procédure décrite pour le composé 5c à partir des produits suivants : 1-(4-nitrophénéthyl)pipérazine (397mg,1.69 mmol), triphosgène (168 mg,0.57 mmol), pyridine (137ml,1.69mmol), dichlorométhane (30ml). Le brut réactionnel est purifié par chromatographie-éclair avec un mélange (100/1) de dichlorométhane/ammoniaque puis (95/5/1) de dichlorométhane/méthanol/ammoniaque .

10

Masse obtenue : 216mg (Rdt : 43%)

IR (KBr) : 2940,2810,1730,1508,1340

15

Masse : 298 (MH⁺).

RMN ¹H (CDCl₃) : 2.57 (M, 4H), 2.69 (t,7.4Hz, 2H), 2.93 (t,7.4Hz,2H), 3.67 (M, 2H), 3.76 (M, 2H), 7.37 (d,8.6Hz, 2H,), 8.16 (d,8.6Hz, 2H).

20

Composé 6 :

Le composé 6 est préparé suivant la procédure décrite pour le composé 5 à partir des réactifs suivants : 4-chloro-3-(4-méthylpipérazin-1-yl)phénol (148 mg,0.66mmol), composé 6b (195mg,0.66mmol), hydrure de sodium (50%, 34.6mg,0.72mmol), THF (17ml). Le brut réactionnel est purifié par chromatographie-éclair avec un mélange (95/5/1) de dichlorométhane/méthanol/ammoniaque .

Masse obtenue : 273 mg (Rdt : 85%).

30

Analyse élémentaire pour C₂₄H₃₀ClN₅O₄-0.5C₄H₄O₄-0.2H₂O
calculée C 56.78 H 5.94 N 12.73 Cl 6.45 ; expérimentale C 56.79 H 5.89 N 12.28 Cl 6.22.

Massé (DCI/NH₃) : 488 (MH⁺).

IR (KBr) : 2924, 2834, 1789, 1518, 1342.

5 RMN ¹H (DMSO) : 2.28 (s, 3H), 2.5 (m, 8H), 2.63 (t, 7.7Hz, 2H), 2.92 (t, 7.6Hz, 2H), 2.96 (M, 4H), 3.42 (M, 2H), 3.55 (M, 2H), 6.60 (s, 1H), 6.82 (dd, 2.6 et 8.6Hz, 1H), 6.90 (d, 2.6Hz, 1H), 7.39 (d, 8.5Hz, 1H), 7.55 (d, 8.7Hz, 2H), 8.16 (d, 8.7Hz, 2H).

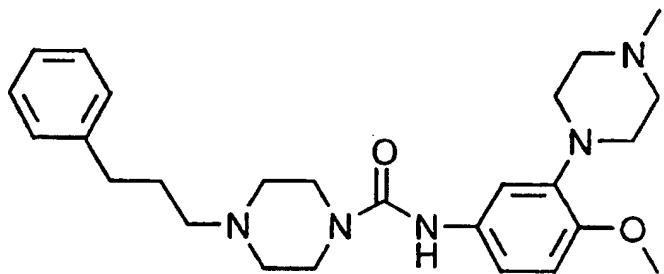
10 Point de fusion : 184 °C.

EXEMPLE 7

Fumarate du N-[4-méthoxy-3-(4-méthylpipérazin-1-yl)phényl]-4-(3-phénylpropan-1-yl)pipérazin-1-ylamide

15

7



20

Composé 7a : N-[4-méthoxy-3-(4-méthylpipérazin-1-yl)phényl]-4-tert-butyloxycarbonylpipérazin-1-ylamide

25

Le composé 7a est préparé suivant la procédure décrite dans l'exemple 1 à partir des réactifs suivants : triphosgène (2.21g, 7.75mmol) ; 4-méthoxy-3-(4-méthylpipérazin-1-yl)aniline (4.94g, 22.36mmol) ; pyridine (1.81ml x 2, 22.36mmol x 2) ; 1-(tert-butyloxycarbonyl) pipérazine (4.16g, 22.36mmol) ; dichlorométhane (200ml).

Massé obtenue : 9.55g (Rdt brut : 99%)

RMN 1H (CDCl₃) : 1.43 (s,9H); 2.55 (s,3H); 2.90 (M,4H); 3.16 (M,4H); 3.42 (M,8H); 3.77 (s,3H); 6.71 (d,10.1Hz,1H); 6.93 (d,2.3Hz,1H); 7.18 (m,1H); 7.44 (s,1H).

5 **Composé 7b:** N-[4-méthoxy-3-(4-méthylpipérazin-1-yl)phényl]-4-pipérazin-1-ylamide

Le composé 7b est préparé suivant la même procédure que celle décrite pour le composé 2b à partir des réactifs suivants : composé 7a (9.55g,22mmol); acide trifluoroacétique (15ml), dichlorométhane (150ml). Après la neutralisation de l'acide trifluoroacétique, les deux phases sont évaporées sous pression réduite puis le brut obtenu est filtré sur silice avec un mélange (60/40/1) de dichlorométhane/méthanol/ammoniaque.

15

Massé obtenue : 6.06g (Rdt: 83%)

RMN 1H (DMSO): 2.22 (s,3H); 2.45 (M,4H); 2.67 (M,4H); 2.93 (M,4H); 3.32 (M,4H); 3.72 (s,3H); 6.78 (d,8.6Hz,1H); 7.01-7.09 (m,2H); 8.18 (s,1H).

20 **Composé 7 :** Le composé 7 est préparé suivant la procédure décrite pour le composé 6a à partir des réactifs suivants : composé 7b (587mg,1.76mmol); 1-bromo-3-phénylpropane (330ml,2.11mmol); carbonate de césum (860mg,2.64mmol); diméthylformamide (20ml). le brut est purifié par chromatographie-éclair avec un mélange (91/9/1) de (dichlorométhane/méthanol/ammoniaque). Deux produits sont isolés.

* Composé le moins polaire : N-[4-méthoxy-3-(4-méthylpipérazin-1-yl)phényl]-4-(3-phénylpropan-1-yloxycarbonyl)pipérazin-1-ylamide

30 Massé obtenue : 187mg (Rdt : 24%)

15 *RMN 1H (CDCl₃)* : 1.99 (m,2H); 2.41 (M,3H); 2.71 (M,6H); 3.14 (M,4H); 3.48 (M,8H); 3.83 (s,3H); 4.14 (t,6.5Hz,2H); 6.33 (s,1H); 6.77 (d,8.6Hz,1H); 6.93-7.01 (m,2H); 7.16-7.28 (m,5H).

20 * Composé le plus polaire : composé 7

25 *Masse obtenue* : 300mg (Rdt : 38%)

30 *Analyse Elémentaire pour*: C₂₆H₃₇N₅O₂-1.2C₄H₄O₄-0.5H₂O

35 *Calculées*: C 61.67 ; H 7.19 ; N 11.67 ; *Expérimentales*: C 61.54 ; H 7.57 ; N 11.69

40 *IR (KBr)*: 3435,3026,2938,2838,1649,1508

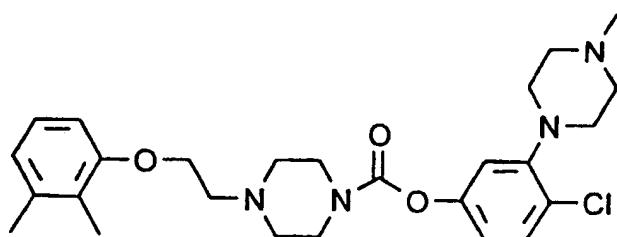
45 *RMN 1H (DMSO)* : 1.76 (m,2H); 2.37 (M,9H); 2.56-2.68 (M,6H); 2.99 (M,4H); 3.42 (M,4H); 3.73 (s,3H); 6.58 (s,2.4H); 6.79 (d,8.7Hz,1H); 7.04-7.09 (m,2H); 7.20-7.32 (m,5H); 8.08 (s,1H).

50 *Point de fusion* : 164°C

55

EXEMPLE 8

60 **Difumarate du 4-[2-(2,3-diméthylphénoxy)éthane-1-yl]pipérazin-1-yloate de [4-chloro-3-(4-méthylpipérazin-1-yl)]phényle**



65

8

Composé 8a : 2-chloro-1-(4-*tert*-butyloxycarbonylpipérazin-1-yl)éthanone

Le chlorure de chloroacétyle (2.42ml,30.4mmol) est ajouté goutte à goutte à une solution de 1-*tert*-butyloxycarbonylpipérazine (5.15g,27.6mmol) et de carbonate de calcium (8.34g,83.4mmol) dans la méthyléthylcétone (60ml) refroidie à 0°C. Le mélange réactionnel est agité à cette température pendant 1 h 30 puis il est filtré sur Célite. La Célite est rincée plusieurs fois avec de l'acétate d'éthyle et une solution de soude 3M. Les deux phases du filtrat sont ensuite séparées et la phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée pour donner le produit attendu.

Masse obtenue : 4.07g (Rdt : 56%)

15 *RMN 1H (DMSO)* : 1.41 (s,9H); 3.36-3.64 (M,8H); 4.03 (s,2H).

Composé 8b : 2-(2,3-diméthylphényloxy)-1-(4-*tert*-butyloxycarbonyl pipérazin-1-yl)éthanone

Le composé 8b est préparé suivant la procédure décrite pour le composé 6a à partir des réactifs suivants : composé 8a (1.33g,5.07mmol); 2,3-diméthylphénol (620mg,5.07mmol); carbonate de césum (3.3g,10.1mmol); diméthylformamide (20ml). Le mélange est agité pendant 12h. Le brut est purifié par chromatographie-éclair avec un mélange (91/9/1) de (dichlorométhane/méthanol/ammoniaque).

25 *Masse obtenue* : 1.95g (Rdt quantitatif)

RMN 1H (CDCl₃) : 1.41 (s,9H); 2.11 (s,3H); 2.21 (s,3H); 3.37 (M,4H); 3.52 (M,4H); 4.62 (s,2H); 6.62 (d,7.6Hz,1H); 6.75 (d,7.4Hz,1H); 6.98 (t,7.8Hz,1H).

Composé 8c: 2-(2,3-diméthylphényl xy)-1-(pipérazin-1-yl)éthanone

Le composé 8c est préparé suivant la même procédure que celle décrite pour le composé 2b à partir des réactifs suivants : composé 8b (1.95g,5.07mmol); acide trifluoroacétique (5.0ml), dichlorométhane (25ml). Le brut est purifié par chromatographie-éclair avec un mélange (90/9/1) de dichlorométhane/méthanol/ammoniaque.

10 Masse obtenue : 991mg (Rdt : 79%)

15 RMN 1H (CDCl₃) : 2.18 (s,3H); 2.27 (s,3H); 2.85 (t,5.1Hz,4H); 3.60 (M,4H); 4.67 (s,2H); 6.73 (d,8.2Hz,1H); 6.81 (d,7.5Hz,1H); 7.05 (t,7.9Hz,1H).

15 Composé 8d : 1-(2,3-diméthylphényloxyéthan-1-yl)pipérazine

Le composé 8d est préparé suivant la procédure décrite pour le composé 3a à partir des réactifs suivants : composé 8c (515mg,2.08mmol); hydrure de lithium et d'aluminium (3.1ml d'une solution 1M dans le tétrahydrofurane,3.1mmol); éther éthylique (10ml). La réaction dure 3h. Le brut réactionnel est engagé tel quel dans l'étape suivante.

25 Masse obtenue : 354mg (Rdt : 73%)

Composé 8e : 1-chlorocarbonyl-4-(2,3-diméthylphényloxyéthan-1-yl)pipérazine

Le composé 8e est préparé suivant la procédure décrite pour le composé 5c à partir des réactifs suivants : composé 8d (354mg,1.51mmol); triphosgène (150mg,0.50mmol); pyridine (125ml,1.51mmol); dichlorométhane (40ml). Le brut réactionnel est

purifié avec un gradient de (99.5/0.5/0.5) à (95/5/1) de dichlorométhane/méthanol/ammoniaque.

5 **Massé obtenue : 336mg (Rdt : 75%)**

RMN 1H (CDCl₃) : 2.14 (s,3H); 2.27 (s,3H); 2.66 (t,5.2Hz,4H); 2.88 (t,5.4Hz,2H); 3.64-3.77 (M,4H); 4.09 (t,5.4Hz,2H); 6.68 (d,8.1Hz,1H); 6.79 (d,7.5Hz,1H); 7.04 (t,7.8Hz,1H).

10 **composé 8 :**

Le composé 8 est préparé suivant la procédure décrite pour le composé 5 à partir des réactifs suivants : composé 8e (333mg,1.12mmol); 4-chloro-3-(4-méthylpipérazin-1-yl)phénol (255mg,1.12mmol); hydrure de sodium (50%,50mg,1.12mmol); 15 tétrahydrofurane (20ml). Le brut réactionnel est purifié avec un mélange (95/5/1) puis (90/9/1) de dichlorométhane/méthanol/ammoniaque.

20 **Massé obtenue : 379mg (Rdt : 70%)**

Analyse Élémentaire pour: C₂₆H₃₅ClN₄O₃-2C₄H₄O₄-0.65H₂O

Calculées: C 55.87 ; H 6.11 ; N 7.67 ; Expérimentales: C 55.63 ; H 6.10 ; N 7.58

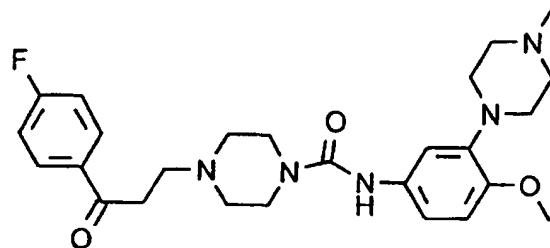
25 **IR (KBr): 3434,2940,1722,1591,1255**

RMN 1H (DMSO) : 2.09 (s,3H); 2.2 (s,3H); 2.37 (s,3H); 2.2.60 (M,4H); 2.67 (M,4H); 2.81 (t,5.5Hz,2H); 3.03 (M,4H); 3.45 (M,2H); 3.59 (M,2H); 4.08 (t,5.6Hz,2H); 6.62 (s,4H); 6.74-7.07 (m,5H); 7.40 (d,8.5Hz,1H).

30 **Point de fusion : 85°C**

EXEMPLE 9

Fumarate du N-[4-méthoxy-3-(4-méthylpipérazin-1-yl)phényl]-4-[3-(4-fluorophényl)-3-oxopropan-1-yl]pipérazin-1-ylamide



5

9

Une solution de 3-chloro-4-fluoropropiophénone (340mg;1.8mmol) est agitée pendant 5h à température ambiante en présence de N-[4-méthoxy-3-(4-méthylpipérazin-1-yl)phényl]-4-pipérazin-1-ylamide (7b) (500mg;1.5mmol), carbonate de potassium (310mg;2.25mmol) et d'iodure de potassium (une pointe de spatule) dans la méthyléthylcétone (20ml). Le mélange réactionnel est ensuite versé dans l'eau et extrait trois fois à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont réunies, lavées avec une solution saturée en chlorure de sodium, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie-éclair avec un mélange (90/9/1) de dichlorométhane/méthanol/ammoniaque.

20

Masse obtenue : 440mg (Rdt : 76%)

Analyse Élémentaire pour: C₂₆H₃₄FN₅O₃-C₄H₄O₄-0.45H₂O

Calculées: C 59.29 ; H 6.45 ; N 11.52 ; Expérimentales: C 59.16 ; H 6.42 ; N 11.34

25 *IR (KBr): 3435,3314,2838,1689,1602,1508*

RMN 1H (DMSO) : 2.33 (s,3H); 2.43 (M,4H); 2.62 (M,4H); 2.70 (t,7.0Hz,2H); 2.96 (M,4H); 3.23 (t,7.1Hz,2H); 3.39 (M,4H); 3.71

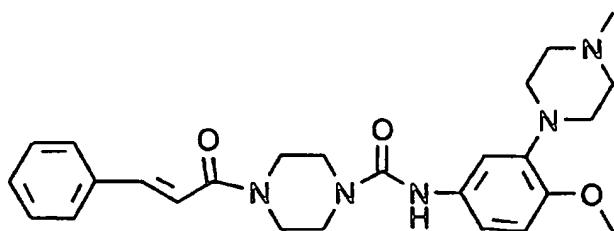
(s,3H); 6.57 (s,2H); 6.78 (d,8.7Hz,1H); 7.02-7.08 (m,2H); 7.35 (t,8.8Hz,2H); 8.07 (dd,5.5 et 8.8Hz,2H); 8.27 (s,1H).

Point de fusion : 132°C

5

EXEMPLE 10

Fumarate du N-[4-méthoxy-3-(4-méthylpipérazin-1-yl)phényl]-4-[(E)-styrylcaryonyl]pipérazin-1-ylamide



10

10

Le composé 10 est préparé suivant la procédure décrite pour le composé 2a à partir des réactifs suivants : composé 7b (500mg, 1.5mmol); acide cinnamique (220mg, 1.5mmol); chlorhydrate de la 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide (290mg, 1.5mmol); 15 4-diméthylaminopyridine (une pointe de spatule); dichlorométhane (15ml). La réaction dure 5h. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie-éclair avec un mélange (90/9/1) de dichlorométhane/méthanol/ammoniaque.

20 Masse obtenue : 414mg (Rdt : 60%)

Analyse Élémentaire pour: C₂₆H₃₃N₅O₃-C₄H₄O₄-0.27H₂O

Calculées: C 61.65 ; H 6.47 ; N 11.98 ; Expérimentales: C 61.56 ; H 6.65 ; N 11.80

25

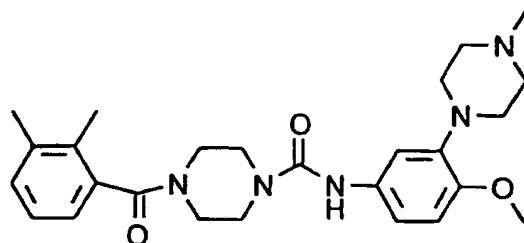
IR (KBr) : 3395,3005,2831,1702,1642

RMN 1H (DMSO) : 2.39 (s,3H); 2.70 (M,4H); 3.02 (M,4H); 3.41 (M,4H); 3.63 (M,2H); 3.75 (M,5H); 6.59 (s,2H); 6.83(d,8.6Hz,1H); 7.07-7.12 (M,2H); 7.28-7.59 (M,5H); 7.77 (M,2H); 8.43 (s,1H).

Point de fusion : 180°C

EXAMPLE 11

**Fumarate du N-[4-méthoxy-3-(4-méthylpipérazin-1-yl)phényl]-4-
5 (2,3-diméthylphénylcarbonyl)pipérazin-1-ylamide**



11

Le composé 11 est préparé suivant la procédure décrite pour le composé 2a à partir des réactifs suivants : composé 7b 10 (500mg, 1.5mmol); acide 2,3-diméthylbenzoïque (220mg, 1.5mmol); chlorhydrate de la 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide (290mg, 1.5mmol); 4-diméthylaminopyridine (une pointe de spatule); dichlorométhane (20ml). La réaction dure 2h. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie-éclair avec un mélange (90/9/1) de dichlorométhane/méthanol/ammoniaque.

Massa obtenue : 479mg (Rdt : 68%)

Analyse Elémentaire pour: C₂₆H₃₅N₅O₃-C₄H₄O₄-0.3H₂O

20 *Calculées: C 61.38 ; H 6.80 ; N 11.93 ; Expérimentales: C 61.31 ; H 6.97 ; N 11.58*

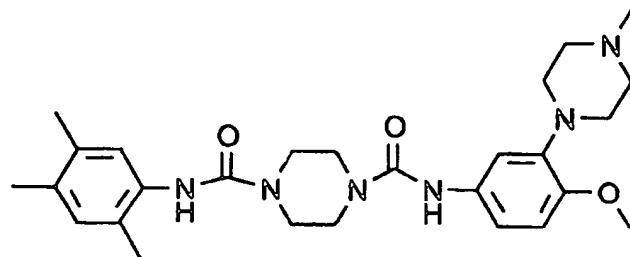
IR (KBr) : 3422, 2918, 2838, 1709, 1635, 1508

RMN 1H (DMSO) : 2.10 (s,3H); 2.25 (s,3H); 2.38 (s,3H); 2.70 (M,4H); 25 2.98 (M,4H); 3.11 (M,2H); 3.31 (M,2H); 3.51 (M,2H); 3.68 (M,2H); 3.71 (s,3H); 6.55 (s,2H); 6.78 (d,8.7Hz,1H); 6.98-7.21 (m,5H); 8.38 (s,1H).

Point de fusion : 185°C

EXEMPLE 12

5 Fumarate du N-[4-méthoxy-3-(4-méthylpipérazin-1-yl)phényl]-4-(2,4,5-triméthylphénylaminocarbonyl)pipérazin-1-ylamide



12

Le composé 12 est préparé suivant la procédure décrite pour le composé 1 à partir des réactifs suivants : composé 7b (500mg,1.5mmol); 2,4,5-triméthylaniline (200mg,1.5mmol); triphosgène (160mg,0.55mmol); pyridine (130mlx2,1.65mmolx2); dichlorométhane (30ml). Le brut réactionnel est purifié par chromatographie-éclair avec un mélange (90/9/1) de dichlorométhane/méthanol/ammoniaque.

15

Masse obtenue : 376mg (Rdt : 51%)

Analyse Élémentaire pour: C₂₇H₃₈N₆O₃-C₄H₄O₄

20 *Calculées: C 60.97 ; H 6.93 ; N 13.76 ; Expérimentales: C 60.86 ; H 7.06 ; N 13.75*

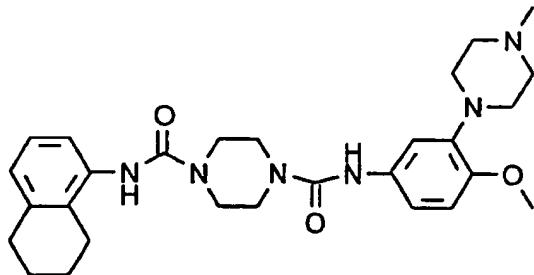
IR (KBr) : 3301,2918,2838,1635,1510

25 *RMN 1H (DMSO) : 2.10 (s,6H); 2.22 (s,3H); 2.36 (s,3H); 2.67 (M,4H); 2.99 (M,4H); 3.46 (M,8H); 3.73 (s,3H); 6.58 (s,2H); 6.81 (d,8.7Hz,1H); 6.85 (s,2H); 7.05-7.11 (m,2H); 7.86 (s,1H); 8.36 (s,1H).*

Point de fusion : 245°C

EXEMPLE 13

Fumarate du N-[4-méthoxy-3-(4-méthylpipérazin-1-yl)phényl]-4-(5,6,7,8-tétrahydronaphthylaminocarbonyl)pipérazin-1-ylamide



5

13

Le composé 13 est préparé suivant la procédure décrite pour le composé 1 à partir des réactifs suivants : composé 7b (604mg,1.81mmol); 5,6,7,8-tétrahydronaphthylamine (301mg,2.0mmol); triphosgène (202mg,0.68mmol); pyridine (162mlx2,1.81mmolx2); dichlorométhane (60ml). Le brut réactionnel est purifié par chromatographie-éclair avec un mélange (90/9/1) de dichlorométhane/méthanol/ammoniaque.

Massé obtenue : 678mg (Rdt : 74%)

15

Analyse Élémentaire pour: C₂₈H₃₈N₆O₃-C₄H₄O₄-0.55H₂O-0.4C₄H₁₀O

Calculées: C 60.94 ; H 7.17 ; N 12.69 ; Expérimentales: C 60.97 ; H 7.44 ; N 12.59

20

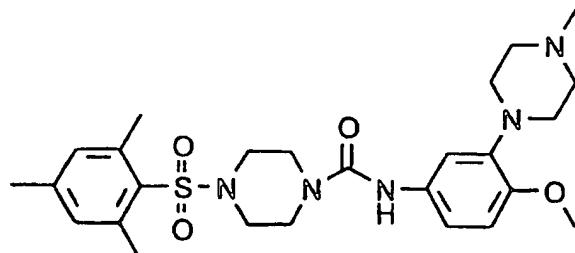
IR (KBr) : 3295,2932,2851,1642,1508

RMN 1H (DMSO) : 1.67 (M,4H); 2.30 (s,3H); 2.59 (M,6H); 2.70 (M,2H); 2.95 (M,4H); 3.43 (M,8H); 3.71 (s,3H); 6.56 (s,2H); 6.79 (d,8.7Hz,1H); 6.87 (m,1H); 6.98-7.08 (m,4H); 7.95 (s,1H); 8.33 (s,1H).

Point de fusion : 144°C

EXEMPLE 14

Fumarate du N-[4-méthoxy-3-(4-méthylpipérazin-1-yl)phényl]-4-(2,4,6-triméthylbenzènesulfonyl)pipérazin-1-ylamide



5

14

Une solution de chlorure de méthylènesulfonyle (650mg, 2.97mmol) dans le dichlorométhane (5ml) est ajoutée à une solution du composé 7b (500mg, 1.50mmol) dans la soude 1M (1.1ml) à 0°C. Le mélange biphasique est ensuite ramené à température ambiante et agité pendant 10h. Après ce temps, les deux phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite trois fois avec du dichlorométhane. Les phases organiques réunies sont lavées avec une solution saturée en chlorure de sodium, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie-éclair avec un mélange (95/5/1) puis (90/9/1) de dichlorométhane/méthanol/ammoniaque.

Masse obtenue : 330mg (Rdt : 43%)

Analyse Élémentaire pour: C₂₆H₃₇N₅O₄S-C₄H₄O₄

20 *Calculées: C 57.04 ; H 6.54 ; N 11.09 ; Expérimentales: C 56.85 ; H 6.69 ; N 10.91*

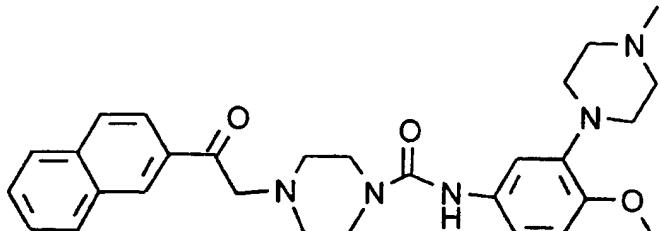
IR (KBr) : 3402, 2938, 2851, 1642, 1508

25 *RMN 1H (DMSO) : 2.28 (s, 3H); 2.35 (s, 3H); 2.56 (s, 6H); 2.62 (M, 4H); 3.01 (M, 8H); 3.45 (M, 4H); 3.71 (s, 3H); 6.57 (s, 2H); 6.79 (d, 8.7Hz, 1H); 6.98-7.16 (2H); 7.10 (s, 2H); 8.40 (s, 1H).*

Point de fusion : 175°C

EXEMPLE 15

Fumarate du N-[4-méthoxy-3-(4-méthylpipérazin-1-yl)phényl]-4-(2-naphtyl-2-oxoéthan-1-yl)pipérazin-1-ylamide



5

15

Composé 15a : (pipérazin-1-yl)méthyl-2-naphtylcétone

Le composé 15a est préparé suivant la procédure décrite pour le 10 composé 6a à partir des réactifs suivants : bromométhyl-2-naphtylcétone (5g,20mmol); pipérazine (8.6g,2.100mmol); carbonate de césum (9.8g,30mmol); diméthylformamide (200ml). le brut est purifié par chromatographie-éclair avec un mélange (85/15/1) puis (80/18/2) de dichlorométhane/méthanol/ammoniaque.

15

Masse obtenue : 1.03g (Rdt : 20.2%)

RMN 1H (CDCl₃) : 2.64 (M,4H); 2.97 (M,4H); 3.92 (s,2H); 7.58 (m,2H); 7.83-8.03 (m,4H); 8.52 (s,1H).

20

Composé 15 :

Le composé 15 est préparé suivant la procédure décrite pour le composé 1 à partir des réactifs suivants : composé 15a (588mg,2.31mmol); 4-méthoxy-3-(4-méthylpipérazin-1-yl)aniline (490mg,2.31mmol); triphosgène (250mg, 0.84mmol); pyridine (200mlx2,2.53mmolx2); dichlorométhane (50ml). Le brut réactionnel est purifié par chromatographie-éclair avec un mélange (95/5/1) de dichlorométhane/méthanol/ammoniaque.

Massé obtenue : 248mg (Rdt : 21%)

Analyse Élémentaire pour: C₂₉H₃₅N₅O₃-C₄H₄O₄-H₂O

Calculées: C 62.35 ; H 6.50 ; N 11.02 ; Expérimentales: C 63.03 ; H

5 6.47 ; N 11.19

IR (KBr) : 3395,2925,2838,1514,1232

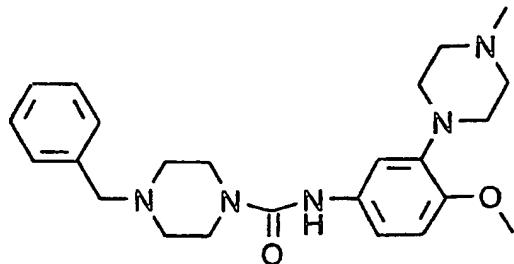
RMN 1H (DMSO) : 2.33 (s,3H); 2.60 (M,8H); 2.96 (M,4H); 3.44
10 (M,4H); 3.70 (s,3H); 4.05 (s,2H); 6.56 (s,2H); 6.78 (d,8.7Hz,1H); 7.04
(m,2H); 7.64 (m,2H); 7.99 (m,2H); 8.10 (m,1H); 8.27 (s,1H); 8.70
(s,1H).

Point de fusion : 123°C

15

EXEMPLE 16

Fumarate du N-[4-méthoxy-3-(4-méthylpipérazin-1-yl)phényl]-4-benzylpipérazin-1-ylamide



20

16

Le composé 16 est préparé suivant la procédure décrite pour le composé 1 à partir des réactifs suivants : 4-méthoxy-3-(4-méthylpipérazin-1-yl)aniline (457mg, 2.07mmol); 1-benzylpipérazine (364mg, 2.07mmol); triphosgène (205mg, 0.69mmol); triéthylamine (290mlx2, 2.07mmolx2); dichlorométhane (40ml). Le brut réactionnel est purifié par chromatographie-éclair avec un mélange (95/5/1) puis (90/9/1) de dichlorométhane/méthanol/ammoniaque.

Massé obtenue : 776mg (Rdt : 89%)

Analysé Elémentaire pour: C₂₄H₃₃N₅O₂-C₄H₄O₄-0.25H₂O

Calculées: C 61.81 ; H 6.95 ; N 12.87 ; Expérimentales: C 62.17 ; H 7.04 ; N 12.81

Massé (DCI/NH₃) : 424 (MH⁺), 248,177,137,120

IR (KBr) : 3414,2833,1637,1604,1508,1234

10

RMN 1H (DMSO) : 2.35 (M,7H); 2.65 (M,4H); 2.97 (M,4H); 3.35 (M,4H); 3.49 (s,2H); 3.71 (s,3H); 6.56 (s,2H); 6.77 (d,1H); 7.04 (m,2H); 7.30 (m,5H); 8.26 (s,1H).

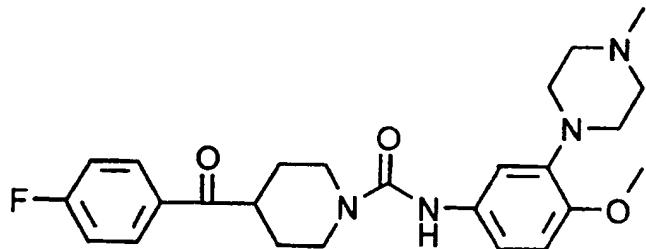
15

Point de fusion : 145°C

EXEMPLE 17

Fumarate du N-[4-méthoxy-3-(4-méthylpipérazin-1-yl)phényl]-4-(4-fluorobenzyl)oxopipéridin-1-ylamide

20



25

Le composé 17 est préparé suivant la procédure décrite pour le composé 1 à partir des réactifs suivants : 4-méthoxy-3-(4-méthylpipérazin-1-yl)aniline (398mg,1.80mmol); 4-fluorobenzylloxopipéridine (608mg,2.93mmol); triphosgène (180mg, 0.60mmol); pyridine (150mlx2,1.80mmolx2); dichlorométhane (40ml). Le brut

réactionnel est purifié par chromatographie-éclair avec un mélange (95/5/1) puis (90/9/1) de dichlorométhane/méthanol/ammoniaque.

Masse obtenue : 646mg (Rdt : 79%)

5

Analyse Elémentaire pour: C₂₅H₃₁FN₄O₃-C₄H₄O₄-0.45H₂O

Calculées: C 60.19 ; H 6.25 ; N 9.68 ; Expérimentales: C 60.39 ; H 6.24 ; N 9.63

10 *Masse (DCI/NH₃) : 455(MH⁺),248,208*

IR (KBr) : 3400,2952,2838,1678,1638,1597,1233

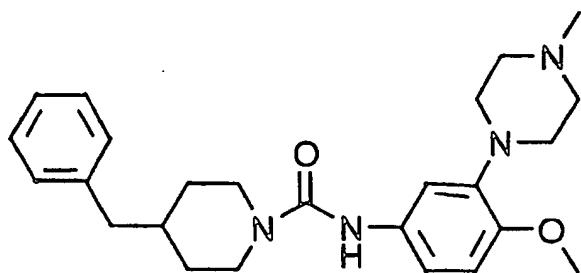
15 *RMN 1H (DMSO) : 1.10 (m,2H); 1.46 (m,2H); 2.35 (s,3H); 2.74 (M,4H); 2.98 (M,6H); 3.74 (M,4H); 4.15 (de,13 Hz,2H); 6.60 (s,2H); 6.81 (d,8.6 Hz,1H); 7.06 (m,2H); 7.39 (t,8.8 Hz,2H); 8.13 (m,2H); 8.30 (s,1H).*

Point de fusion : 118°C

20

EXEMPLE 18

Fumarate du N-[4-méthoxy-3-(4-méthylpipérazin-1-yl)phényl]-4-benzylpipéridin-1-ylamide



25

18

Le composé 18 est préparé suivant la procédure décrite pour le composé 1 à partir des réactifs suivants : 4-méthoxy-3-(4-

5 méthylpipérazin-1-yl)aniline (480mg,2.17mmol); benzylpipéridine (382mg,2.17mmol); triphosgène (215mg, 0.72mmol); triéthylamine (300mlx2,2.17mmolx2); dichlorométhane (40ml). Le brut réactionnel est purifié par chromatographie-éclair avec un mélange (90/9/1) de dichlorométhane/méthanol/ammoniaque.

Massé obtenue : 780mg (Rdt : 85%)

Analyse Élémentaire pour: C₂₅H₃₄N₄O₂-C₄H₄O₄

10 *Calculées: C 64.67 ; H 7.11 ; N 10.40 ; Expérimentales: C 65.03 ; H 7.41 ; N 10.61*

Massé (DCI/NH₃) : 423 (MH⁺),248,176

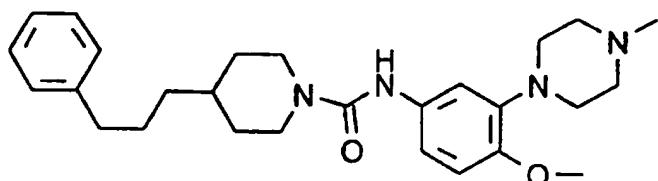
15 *IR (KBr) : 3408,2934,2841,1707,1637,1500*

RMN 1H (DMSO) : 1.07 (m,2H); 1.61 (m,3H); 2.34 (s,3H); 2.53 (M,2H); 2.63 (M, 6H); 2.98 (M,4H); 3.73 (s,3H); 4.06 (M,2H); 6.59 (s,2H); 6.79 (d,8.7 Hz,1H); 7.02-7.34 (m,7H); 8.22 (s,1H).

20 *Point de fusion : 160°C*

EXAMPLE 19

Fumarate du N-[4-méthoxy-3-(4-méthylpipérazin-1-yl)phényl]-4-(3-phénylpropan-1-yl)pipéridin-1-ylamide



25

19

Le composé 19 est préparé suivant la procédure décrite pour le composé 1 à partir des réactifs suivants : 4-méthoxy-3-(4-méthylpipérazin-1-yl)aniline (516mg,2.33mmol); 4-(3-phénylpropan-1-

yl)pipéridine (473mg, 2.33mmol); triphosgène (231mg, 0.78mmol); triéthylamine (330mlx2, 2.33mmolx2); dichlorométhane (40ml). Le brut réactionnel est purifié par chromatographie-éclair avec un mélange (94/6/1) de dichlorométhane/méthanol/ammoniaque.

5

Massé obtenue : 712mg (Rdt : 68%)

Analyse Élémentaire pour: C₂₇H₃₈N₄O₂-2C₄H₄O₄

Calculées: C 61.57 ; H 6.79 ; N 8.21 ; Expérimentales: C 61.65 ; H

10 *6.90 ; N 8.37*

Massé (DCI/NH₃) : 451 (MH⁺), 248, 204, 136

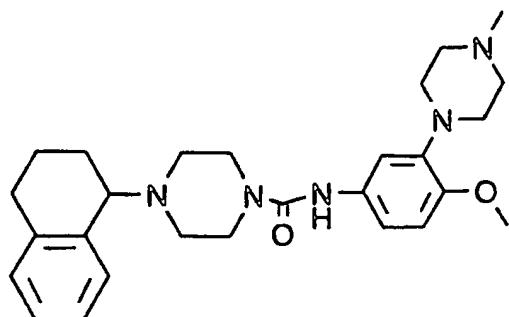
IR (KBr) : 3384, 3025, 2930, 2849, 1709, 1504

15

RMN 1H (DMSO) : 0.88-1.65 (m, 9H); 2.38 (s, 3H); 2.50 (m, 2H); 2.72 (M, 6H); 2.98 (M, 4H); 3.69 (s, 3H); 4.00 (M, 1H); 4.07 (M, 1H); 6.55 (s, 4H); 6.75 (d, 8.6 Hz, 1H); 7.01-7.28 (m, 7H); 8.17 (s, 1H).

20 **EXEMPLE 20**

Fumarate du N-[4-méthoxy-3-(4-méthylpipérazin-1-yl)phényl]-4-(1,2,3,4-tétrahydronaphthyl-1)pipérazin-1-ylamide



20

25

Composé 20a : 1-(1,2,3,4-tétrahydronaphthyl)pipérazine

Une solution de 1,2,3,4-tétrahydronaphthylamine (6ml,41.8mmol) et du chlorhydrate de la bis(2-chloroéthyl)amine (7.44g,41.8mmol) en 5 présence de carbonate de sodium (2.22g,20.9mmol) dans le butanol-1 est portée au reflux pendant 48h. Après ce temps le butanol-1 est évaporé sous pression réduite et le brut réactionnel est imprégné sur silice puis purifié par chromatographie-éclair avec un gradient de (98/2/1) à (80/20/1) de dichlorométhane/méthanol/ammoniaque.

10

Masse obtenue : 386mg (Rdt : 4.3%)

RMN 1H (CDCl₃) : 1.66 (m,2H); 1.93 (m,2H); 2.40-2.97 (M,10H); 3.74 (M,1H); 6.99-7.17 (m,3H); 7.68 (M,1H).

15

Composé 20 :

Le composé 20 est préparé suivant la procédure décrite pour le composé 1 à partir des réactifs suivants : 4-méthoxy-3-(4-20 méthylpipérazin-1-yl)aniline (375mg,1.70mmol); composé 20a (380mg,1.76mmol); triphosgène (168mg, 00.57mmol); triéthylamine (235mlx2,1.70mmolx2); dichlorométhane (40ml). Le brut réactionnel est purifié par chromatographie-éclair avec un mélange (95/5/1) puis (90/9/1) de dichlorométhane/méthanol/ammoniaque.

25

Masse obtenue : 470mg (Rdt : 60%)

Analyse Élémentaire pour: C₂₇H₃₇N₅O₂-C₄H₄O₄-0.35H₂O

Calculées: C 63.54 ; H 7.17 ; N 11.95 ; Expérimentales: C 63.64 ; H 30 7.23 ; N 12.09

Masse (DCI/NH₃) : 464 (MH⁺),248,217,136

IR (KBr) : 3395,2932,2835,1707,1637,1604,1506,1232

RMN 1H (DMSO) : 1.62 (m,2H); 1.91 (m,2H); 2.35 (s,3H); 2.51 (M,4H); 2.67 (M,6H); 2.98 (M,4H); 3.44 (M,4H); 3.73 (s,3H); 3.84 (M,1H); 6.59 (s,2H); 6.80(d,8.6Hz,1H); 7.12 (m, 5H); 7.63 (m,1H); 8.27 (s,1H).

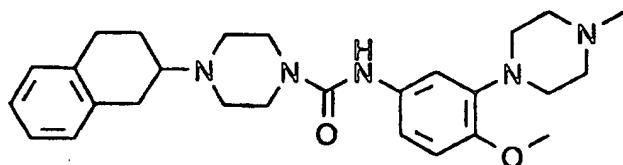
5

Point de fusion : 110-111°C

EXEMPLE 21

Fumarate du N-[4-méthoxy-3-(4-méthylpipérazin-1-yl)phényl]-4-

10 (1,2,3,4-tétrahydronaphthyl-2)pipérazin-1-ylamide



21

Composé 21a : 2-(1,2,3,4-tétrahydronaphthyl)pipérazine

15

Une solution de b-tétralone (970mg,6.6mmol) et de pipérazine (2.85mg,33.0mmol) dans le toluène (30ml) est porté au reflux en présence d'acide para-toluenesulfonique (pointe de spatule) avec entraînement azéotropique de l'eau. Après 48h, le mélange réactionnel est refroidi et dilué avec de l'éthanol (30ml). Il est ensuite placé sous pression d'hydrogène (45 PSI) en présence d'oxyde de platine (116mg). Au bout de 7h, le mélange est filtré sur Célite, concentré sous pression réduite et purifié par chromatographie-éclair avec un mélange (95/5/1) à (90/9/1) de dichlorométhane/méthanol/ammoniaque.

20

Masse obtenue : 970mg (Rdt : 68%)

Masse (DCI/NH3) : 217 (MH+),177,148,132,110

RMN 1H (CDCl₃) : 1.65 (m,1H); 2.10 (M,2H); 2.63-2.97 (M,13H); 7.09 (s,4H).

Composé 21 :

5 Le composé 21 est préparé suivant la procédure décrite pour le composé 1 à partir des réactifs suivants : 4-méthoxy-3-(4-méthylpipérazin-1-yl)aniline (665mg,3.00mmol); composé 21a (680mg,3.15mmol); triphosgène (297mg, 3.00mmol); triéthylamine (243mlx2,3.00mmolx2); dichlorométhane (50ml). Le brut réactionnel
10 est purifié par chromatographie-éclair avec un mélange (90/9/1) de dichlorométhane/méthanol/ammoniaque.

Masse obtenue : 931mg (Rdt : 67%)

15 *Analyse Elémentaire pour: C₂₇H₃₇N₅O₂-1.2C₄H₄O₄-H₂O*
Calculées: C 61.51 ; H 7.11 ; N 11.28 ; Expérimentales: C 61.45 ; H 6.79 ; N 10.94

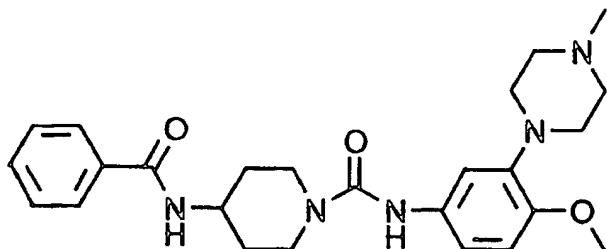
20 *Masse (DCI/NH₃)* : 464 (MH⁺),248,217,180,136
IR (KBr) : 3301,2932,2844,1663,1508,1239

25 *RMN 1H (DMSO)* : 1.60 (M,1H); 1.99 (M,1H); 2.35 (s,3H); 2.56-2.67 (M,13H); 2.97 (M,4H); 3.40 (M,4H); 3.70 (s,3H); 6.56 (s,2.4H); 6.78 (d,8.7Hz,1H); 7.05 (M,6H); 8.27 (s,1H).

Point de fusion : 168-170°C

EXEMPLE 22

N-[4-méthoxy-3-(4-méthylpipérazin-1-yl)phényl]-4-phénylcarboxamidopipéridin-1-ylamide



5

22

Composé 22a : 1-benzyl-4-phénylcarboxamidopipéridine

Le dichlorhydrate monohydraté de la 1-benzyl-4-aminopipéridine 10 (9g,34mmol) est dessalifié puis mis en solution dans le dichlorométhane (70ml) en présence de triéthylamine (7.13ml,51mmol). Celle-ci est refroidie dans un bain de glace puis le chlorure de benzoyle (3.74ml,40mmol) est additionné lentement. Le mélange réactionnel est ensuite ramené à température ambiante, agité 10mn puis versé sur un 15 bain de glace. Le pH de la phase aqueuse est ramené à ~11 avec une solution de soude diluée puis les phases sont séparées. La phase organique est lavée avec une solution saturée en chlorure de sodium avant d'être séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée.

20 *Masse obtenue : 8.8g (Rdt brut : 88%)*

RMN 1H (CDCl₃) : 1.46 (m,2H); 2.01 (M,2H); 2.17 (td,2.3 et 11.6Hz,2H); 2.85 (M,2H); 3.51 (s,2H); 4.012 (m,1H); 6.00 (de,1H); 7.31 (M,6H); 7.48 (M,2H); 7.73 (dd,1.4 et 5.6Hz,2H).

25

Composé 22b : 4-phénylcarboxamidopipéridine

Le composé 22a (3.55g, 12mmol) dissous dans le méthanol (160ml) est placé sous pression d'hydrogène (40 PSI) en présence d'hydroxyde de palladium et d'acide acétique (20ml) pendant 4h. Le mélange réactionnel est ensuite filtré sur Célite et concentré. L'huile obtenue est dissoute dans le dichlorométhane et lavée trois fois avec une solution de soude 4M. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée.

10

Masse obtenue : 1.13g (Rdt brut : 46%)

RMN 1H (CDCl₃) : 1.46 (m,2H); 2.05 (M,2H); 2.76 (td,2.4 et 12.1Hz,2H); 3.17 (M,2H); 4.10 (m,1H); 6.17 (de,1H); 7.44 (M,3H); 15 7.75 (dd,1.5 et 7.5Hz,2H).

Composé 22 :

Le composé 22 est préparé suivant la procédure décrite pour le composé 1 à partir des réactifs suivants : 4-méthoxy-3-(4-méthylpipérazin-1-yl)aniline (433mg, 1.96mmol); composé 22b (400mg, 1.96mmol); triphosgène (210mg, 0.72mmol); pyridine (170mlx2, 2.15mmolx2); dichlorométhane (60ml). Le brut réactionnel est purifié par chromatographie-éclair avec un mélange (90/9/1) de dichlorométhane/méthanol/ammoniaque.

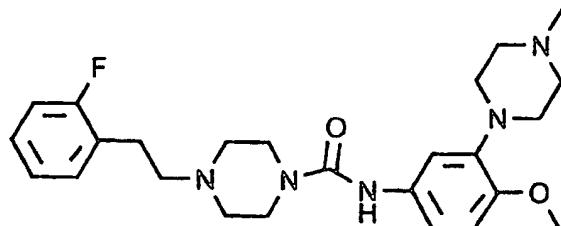
25

Masse obtenue : 353mg (Rdt : 40%)

RMN 1H (CDCl₃) : 1.46 (m,2H); 2.10 (m,2H); 2.34 (s,3H); 2.61 (M,4H); 3.12 (M,6H); 3.82 (s,3H); 4.18 (de,2H); 4.22 (M,1H); 6.03 (d,7.7Hz,1H); 6.28 (s,1H); 6.75 (d,9.4Hz,1H); 6.95 (m,2H); 7.45 (m,3H); 7.75 (dd,1.8 et 6.0Hz,2H).

EXEMPLE 23

Fumarate du N-[4-méthoxy-3-(4-méthylpipérazin-1-yl)phényl]-4-(2-fluorophénéthyl)pipérazin-1-ylamide



5

23

Composé 23a : 1-(2-fluorobenzylcarbonyl)-4-(*tert*-butyloxycarbonyl) pipérazine

Le composé 23a est préparé suivant la même procédure que celle décrite pour le composé 2a à partir des réactifs suivants : acide (2-fluorophényl)acétique (5.50g,35.7mmol); 1-*tert*-butyloxycarbonylpipérazine (6.65g,35.7mmol); chlorhydrate de la 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide (6.84g,35.7mmol); 4-diméthylaminopyridine (une pointe de spatule); dichlorométhane (100ml). Le brut réactionnel est purifié par chromatographie-éclair avec un mélange (95/5/1) de dichlorométhane/méthanol/ammoniaque.

Masse obtenue : 9.50g (Rdt : 83%)

20 *RMN 1H (CDCl₃) : 1.47 (s,9H); 3.31-3.47 (M,6H); 3.62 (M,2H); 3.75 (s,2H); 7.02-7.34 (m,4H).*

Composé 23b: 1-(2-fluorobenzylcarbonyl)pipérazine

25 Le composé 23b est préparé suivant la même procédure que celle décrite pour le composé 2b à partir des réactifs suivants : composé 23a (9.49g,29.5mmol); acide trifluoroacétique (20ml),dichlorométhane (200ml). Le brut est purifié par chromatographie-éclair avec un mélange (90/9/1) de dichlorométhane/méthanol/ammoniaque.

:

15 *masse obtenue* : 4.63g (Rdt : 71%)

RMN 1H (CDCl₃) : 2.69-2.82 (m,4H); 3.43 (t,5.1Hz,2H); 3.59 (t,5.1Hz,2H); 3.69 (s,2H); 6.97-7.31 (m,4H).

5

Composé 23c : 1-(2-fluorophénéthyl)pipérazine

10 Le composé 23c est préparé suivant la même procédure que celle décrite pour le composé 3a à partir des réactifs suivants : composé 23b (3.53g,15.9mmol); hydrure de lithium et d'aluminium (25ml d'une solution 1M dans l'éther éthylique,25mmol); éther éthylique (50ml). Le brut est purifié par chromatographie-éclair avec un mélange (90/9/1) de dichlorométhane/méthanol/ammoniaque.

15 *masse obtenue* : 2.43g (Rdt : 73%)

RMN 1H (CDCl₃) : 1.86 (se,1H); 2.55 (M,6H); 2.90 (M,6H); 6.94-7.22(m,4H).

20 **Composé 23** : Le composé 23 est préparé suivant la procédure décrite pour le composé 1 à partir des réactifs suivants : triphosgène (371mg,1.25mmol) ; 4-méthoxy-3-(4-méthylpipérazin-1-yl)aniline (828mg,3.75mmol) ; pyridine (305µlx2,3.75mmolx2) ; 1-(2-fluorophénéthyl)pipérazine (23c) (780mg, 3.75mmol) ; dichlorométhane (70ml).
25 Le brut est purifié par chromatographie-éclair avec un mélange (90/9/1) de dichlorométhane/méthanol/ammoniaque.

masse obtenue : 1.49g (Rdt : 87 %)

30 Ce composé est dissous dans le méthanol et traité avec de l'acide fumarique pour donner le fumarate correspondant. Celui-ci est cristallisé dans l'éther.

Analyse Elémentaire pour: C₂₅H₃₄FN₅O₂-C₄H₄O₄-0.3H₂O

8

Calculées: C 60.36 ; H 6.74 ; N 12.014 ; Expérimentales: C 60.77 ; H 6.93 ; N 12.31

5 *Masse (DCI/NH₃)* : 456(MH⁺),248,209

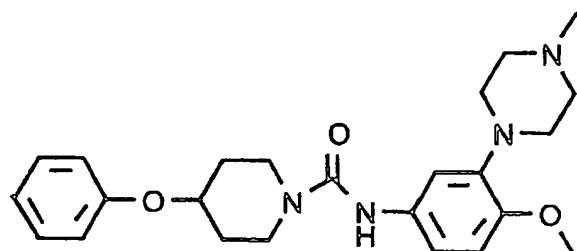
IR (KBr) : 3395,2952,2831,1642,1595,1508,1232,977

10 *RMN 1H (DMSO)* : 2.33 (s,3H); 2.45 (M,4H); 2.51 (m,2H); 2.63 (M,4H); 2.77 (te,2H); 2.96 (M,4H); 3.39 (M,4H); 3.70 (s,3H); 6.55 (s,2H); 6.77 (d,8.7Hz,1H); 7.01-7.36 (m,6H); 8.25 (s,1H).

Point de fusion : 102-105°C

EXEMPLE 24

15 Fumarate du N-[4-méthoxy-3-(4-méthylpipérazin-1-yl)phényl]-4-phénoxypipéridin-1-ylamide



24

20 Composé 24a : 1-benzyl-4-phénoxypipéridine

Une solution de diéthylazodicarboxylate (8.7ml; 20.91mmol; 40% dans le toluène) diluée dans le tétrahydrofurane (20ml) est ajoutée goutte à goutte à une solution de 1-benzyl-4-hydroxypipéridine (4.0g,20.92mmol), phénol (1.95g,20.92mmol) et triphénylphosphine (5.48g,20.89mmol) dans le tétrahydrofurane (50ml). Le mélange réactionnel est agité pendant 43h puis il est versé sur de la glace et extrait trois fois avec de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques réunies sont ensuite lavées avec une solution saturée en chlorure de sodium, séchées sur sulfate de sodium, filtrées et concentrées. Le brut réactionnel

est imprégné sur silice puis purifié par chromatographie-éclair avec un mélange (50/50/0) puis (50/50/5) d'éther de pétrole/acétate d'éthyle/éthanol.

Masse obtenue : 4.15g (Rdt : 74%)

5

RMN 1H (CDCl₃) : 1.80 (m,2H); 1.95 (M,2H); 2.27 (M,2H); 2.72 (M,2H); 3.52 (s,2H); 4.30 (m,1H); 6.91 (M,3H); 7.28 (M,7H).

Composé 24b : 4-phénoxypipéridine

10

Le composé 24b est préparé suivant la procédure décrite pour le composé 22b à partir des réactifs suivants : composé 24a (4.14g,15.5mmol); hydroxyde de palladium (300mg); acide acétique (50ml); méthanol (160ml). Le brut réactionnel est purifié par chromatographie-éclair avec un mélange (70/30/1) puis (60/40/1) d'éther de pétrole/éthanol/ammoniaque.

Masse obtenue : 1.35g (Rdt : 49%)

RMN 1H (CDCl₃) : 1.69 (m,3H); 2.00 (M,2H); 2.73 (m,2H); 3.16 (m,2H);

20 *4.37 (m,1H); 6.94 (M,3H); 7.28 (M,2H).*

Composé 24 :

Le composé 24 est préparé suivant la procédure décrite pour le composé 1 à partir des réactifs suivants : 4-méthoxy-3-(4-méthylpipérazin-1-yl)aniline (500mg,2.26mmol); composé 24b (400mg,2.26mmol); triphosgène (225mg, 0.76mmol); pyridine (175mlx2,2.26mmolx2); dichlorométhane (50ml). Le brut réactionnel est purifié par chromatographie-éclair avec un mélange (90/9/1) de dichlorométhane/méthanol/ammoniaque.

30 *Masse obtenue : 592mg (Rdt : 62%)*

Ce composé est dissous dans le méthanol et traité avec de l'acide fumarique pour donner le fumarate correspondant. Celui-ci est cristallisé dans l'éther.

Analyse Elémentaire pour: C₂₄H₃₂N₄O₃-1.1C₄H₄O₄-0.2H₂O-0.1C₄H₁₀O

Calculées: C 61.42 ; H 6.76 ; N 9.95 ; Expérimentales: C 61.24 ; H 7.10 ; N 9.64

5 *Masse (DCI/NH₃): 425 (MH⁺), 280, 248, 192*

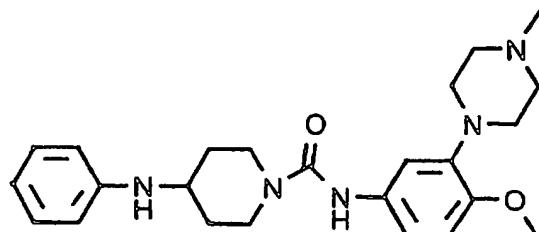
IR (KBr): 3408, 2945, 2838, 1642, 1602, 1508, 1232

10 *RMN 1H (DMSO): 1.55 (M, 2H); 1.93 (M, 2H); 2.34 (s, 3H); 2.63 (M, 4H); 2.98 (M, 4H); 3.24 (M, 2H); 3.72 (s, 3H); 3.84 (m, 2H); 4.58 (m, 1H); 6.58 (s, 1.8H); 6.80 (d, 8.6Hz, 1H); 6.89-7.05 (m, 5H); 2.29 (m, 2H); 8.33 (s, 1H).*

Point de fusion: 104°C (amorphe)

15 **EXEMPLE 25**

fumarate du N-[4-méthoxy-3-(4-méthylpipérazin-1-yl)phényl]-4-anilinopipéridin-1-ylamide



25

20

Composé 25a: 1-benzyl-4-anilinopipéridine

Une solution de cyanoborohydrure de sodium (1.45g, 23.0mmol) dans l'éthanol (30ml) est ajoutée goutte à goutte à une solution de 1-benzyl-4-pipéridone (3.2ml, 15.2mmol), aniline (1.5ml, 15.8mmol) et acide acétique (1.9ml, 25.5mmol) dans l'éthanol (45ml) à température ambiante. Après 5h, le mélange réactionnel est versé sur un bain de glace puis il est basifié avec de la soude 1N (15ml) et extrait trois fois avec de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques réunies sont alors lavées avec de l'eau, séchées sur sulfate de magnésium et concentrées. Le brut réactionnel

est imprégné sur silice et purifié par chromatographie-éclair avec un mélange (70/50/5/1) puis (70/50/10/1) d'éther de pétrole/acétate d'éthyle/éthanol/ammoniaque.

5 *Masse obtenue* : 3.45g (Rdt : 76%)

RMN 1H (CDCl₃) : 1.47 (M,2H); 2.03-2.23 (M,4H); 2.85 (M,2H); 3.32 (m,1H); 4.54 (s,2H); 6.65 (M,3H); 7.13-7.36 (M,7H).

10 **Composé 25b : 4-anilinopipéridine**

Le composé 25b est préparé suivant la procédure décrite pour le composé 22b à partir des réactifs suivants : composé 25a (3.43g,12.0mmol); hydroxyde de palladium (440mg); acide acétique (40ml); méthanol (160ml). Le brut réactionnel est purifié par chromatographie-éclair avec un gradient de (90/10) à (100/0) de (dichlorométhane/méthanol).

15 *Masse obtenue* : 1.04g (Rdt : 49%)

20 *RMN 1H (CDCl₃)* : 1.33 (M,2H); 1.74 (M,1H); 2.05 (M,2H); 2.72 (m,2H); 3.11 (m,2H); 3.37 (m,1H); 3.40 M,1H); 6.63 (M,3H); 7.17 (M,2H).

25 **Composé 25 :**

Le composé 25 est préparé suivant la procédure décrite pour le composé 1 à partir des réactifs suivants : 4-méthoxy-3-(4-méthylpipérazin-1-yl)aniline (500mg,2.26mmol); composé 25b (400mg,2.26mmol); triphosgène (225mg, 0.76mmol); pyridine (315mlx2,4.01mmolx2); dichlorométhane (50ml). Le brut réactionnel est purifié par chromatographie-éclair avec un mélange (90/9/1) de dichlorométhane/méthanol/ammoniaque.

30

Masse obtenue : 120mg (Rdt : 12%)

Ce composé est dissous dans le méthanol et traité avec de l'acide fumarique pour donner le fumarate correspondant. Celui-ci est cristallisé dans l'éther.

Analyse Élémentaire pour: C₂₄H₃₃N₅O₂-1.6C₄H₄O₄-0.5H₂O-0.4C₄H₁₀O

Calculées: C 59.32 ; H 6.91 ; N 10.81 ; Expérimentales: C 59.35 ; H 7.16 ; N 11.03

5 *Masse (DCI/NH₃) : 424 (MH⁺), 280,248,222,177*

IR (KBr) : 3415, 2938, 2838, 1602, 1508, 1226

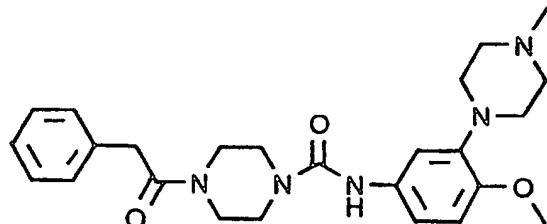
10 *RMN 1H (DMSO) : 1.25 (M,2H); 1.90 (M,2H); 2.35 (s,3H); 2.66 (M,4H); 2.89 (M,2H); 2.96 (M,4H); 3.42 (M,1H); 3.71 (s,3H); 3.98 (M,1H); 4.06 (m,1H); 6.49 (m,2H); 6.57 (s,3.2H); 6.60 (se,1H); 6.78 (d,8.6Hz,1H); 7.01-7.09 (m,4H); 8.28 (s,1H).*

Point de fusion : 120°C (amorphe)

15

EXEMPLE 26

Fumarate du N-[4-méthoxy-3-(4-méthylpipérazin-1-yl)phényl]-4-(benzylcarbonyl)pipérazin-1-ylamide



20

26

25 Une solution du composé 7b (630mg,1.89mmol) et d'acide phénylacétique (257mg,1.89mmol) dans le dichlorométhane (30ml) est agitée pendant 12h à température ambiante en présence du chlorhydrate de la 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide (362mg,1.89mmol) et de 4-diméthylaminopyridine (une pointe de spatule). Le mélange réactionnel est ensuite dilué avec de l'eau puis les phases sont séparées. La phase organique est lavée avec une solution saturée en chlorure de sodium, séchées sur sulfate

de magnésium, filtrée et concentrée. Le brut est purifié par chromatographie-éclair avec un mélange (90/9/1) de dichlorométhane/méthanol/ammoniaque.

Massé obtenue : 640 mg (Rdt : 75 %)

5

Ce composé est dissous dans le méthanol et traité avec de l'acide fumarique pour donner le fumarate correspondant. Celui-ci est cristallisé dans l'éther.

Analyse Elémentaire pour: C₂₅H₃₅N₅O₃-C₄H₄O₄-0.35H₂O

10

Calculées: C 60.69 ; H 6.62 ; N 12.20 ; Expérimentales: C 60.21 ; H 6.73 ; N 11.92

Massé (DCI/NH₃) : 452 (MH⁺), 248,205

15

IR (KBr) : 3395, 3012, 2925, 2838, 1709, 1635, 1508, 1232, 984

RMN 1H (DMSO) : 2.35 (s,3H); 2.65 (M,4H); 2.98 (M,4H); 3.37 (M,4H); 3.52 (M,4H); 3.73 (s,3H); 3.77 (s,2H); 6.59 (s,2H); 6.80 (d,8.7Hz,1H); 7.03-7.09

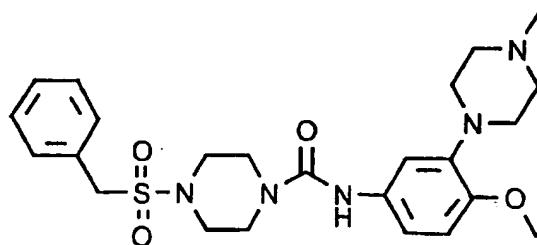
20

(m,2H); 7.23-7.36 (m,5H); 8.35 (s,1H).

Point de fusion : 118-120°C

EXEMPLE 27

25 **Fumarate du N-[4-méthoxy-3-(4-méthylpipérazin-1-yl)phényl]-4-(benzylsulfonyl)pipérazin-1-ylamide**



Une solution de chlorure de benzylsulfonyle (605mg,3.17mmol) dans le dichlorométhane (5ml) est ajoutée à une solution du composé 7b (528mg,1.59mmol) dans la soude 1M (1.6ml) à 0°C. Le mélange biphasique est ensuite ramené à température ambiante et agité pendant 5h. Après ce temps, 5 les deux phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite trois fois avec du dichlorométhane. Les phases organiques réunies sont lavées avec une solution saturée en chlorure de sodium, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie-éclair avec un mélange (95/5/1) puis (90/9/1) de dichlorométhane/méthanol/ammoniaque.

10

Masse obtenue : 550mg (Rdt : 71%)

Ce composé est dissous dans le méthanol et traité avec de l'acide fumarique pour donner le fumarate correspondant. Celui-ci est cristallisé dans l'éther.

15

Analyse Élémentaire pour: C₂₄H₃₃N₅O₄S-0.85C₄H₄O₄-0.2H₂O- 0.2 C₄H₁₀O

Calculées: C 56.01 ; H 6.47 ; N 11.58 ; Expérimentales: C 56.28 ; H 6.56 ; N 10.99

20

Masse (DCI/NH₃): 488(MH⁺),248

IR (KBr): 3395,2965,2925,2858,1709,1642,1508,1246,1146,984

25

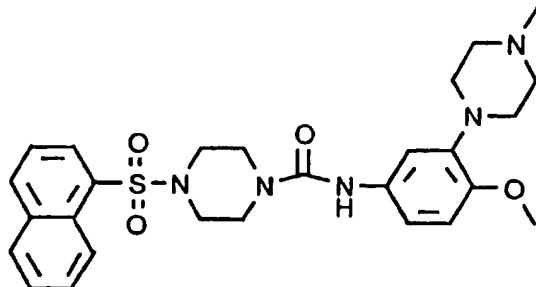
RMN IH (DMSO): 2.36 (s,3H); 2.67 (M,4H); 2.99 (M,4H); 3.12 (M,4H); 3.43 (M,4H); 3.73 (s,3H); 4.46 (s,2H); 6.57 (s,1.7H); 6.81 (d,8.8Hz,1H); 7.01-7.08 (m,2H); 7.40 (M,5H); 8.40 (s,1H).

Point de fusion: 121-125°C

30

EXEMPLE 28

Fumarate du N-[4-méthoxy-3-(4-méthylpipérazin-1-yl)phényl]-4-(1-naphtylsulfonyl)pipérazin-1-ylamide



5

28

Le composé 28 est préparé suivant la procédure utilisée pour le composé 27 à partir des réactifs suivants : chlorure de 1-naphtylsulfonyle (671mg,296mmol); composé 7b (493mg,1.48mmol); solution de soude 1N (1.5ml); dichlorométhane (5ml). Le brut réactionnel est purifié par chromatographie-éclair avec un mélange (95/5/1) puis (90/9/1) de dichlorométhane/méthanol/ammoniaque.

Massé obtenue : 756mg (Rdt : 98%)

15 Ce composé est dissous dans le méthanol et traité avec de l'acide fumarique pour donner le fumarate correspondant. Celui-ci est cristallisé dans l'éther.

Analyse Élémentaire pour: C₂₇H₃₃N₅O₄S-C₄H₄O₄-0.2H₂O-0.15C₄H₁₀O

20 *Calculées: C 57.99 ; H 5.99 ; N 10.70 ; Expérimentales: C 58.14 ; H 5.83 ; N 10.82*

Massé (DCI/NH₃): 524 (M⁺),277,248

25 *IR (KBr) : 3402,2925,2844,1702,1635,1602,1508,1239,977*

RMN 1H (DMSO) : 2.31 (s,3H); 2.60 (M,4H); 2.92 (M,4H); 3.08 (M,4H); 3.44 (M,4H); 3.69 (s,3H); 6.57 (s,2H); 6.75 (d,8.7Hz,1H); 6.91-6.99 (m,2H); 7.64-7.79 (m,3H); 8.11-8.18 (m,2H); 8.29-8.33 (m,2H); 8.70 (d,8.2Hz,1H).

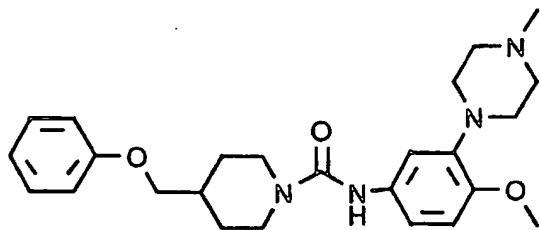
5 *Point de fusion : 110°C (amorphe)*

EXEMPLE 29

Hémifumarate du N-[4-méthoxy-3-(4-méthylpipérazin-1-yl)phényl]-4-phénoxyméthylpipéridin-1-ylamide

10

29



Composé 29a : 4-phénoxyméthylpipéridine

15 Le composé 29a est préparé suivant la procédure décrite pour le composé 24a à partir des réactifs suivants : phénol (2.28g,24.25mmol); 4-hydroxyméthylpipéridine (2.5g,24.25mmol); diéthylazodicarboxylate (11ml; 24.25mmol; 40% dans le toluène) ; triphénylphosphine (6.36g,24.25mmol); tétrahydrofurane (70ml). Le brut réactionnel est purifié par chromatographie-éclair avec un mélange (95/5/1) puis (50/50/5) de dichlorométhane/méthanol/ammoniaque.

20 *Masse obtenue : 220mg (4.7%)*

25 *RMN 1H (CDCl3) : 1.30 (m,2H); 1.80-2.01 (M,4H); 2.65 (te,11.2Hz,2H); 3.13 (de,11.9Hz,2H); 3.77 (d,6.2Hz,2H); 6.85-6.95 (m,3H); 7.22-7.30 (m,2H).*

Composé 29 :

Le composé 29 est préparé suivant la procédure décrite pour le composé 1 à partir des réactifs suivants : 4-méthoxy-3-(4-méthylpipérazin-1-yl)aniline (255mg, 1.15mmol); composé 29a (220mg, 1.15mmol); triphosgène (114mg, 0.76mmol); pyridine (90mlx2, 1.15mmolx2); dichlorométhane (40ml). Le brut réactionnel est purifié par chromatographie-éclair avec un mélange (90/9/1) de dichlorométhane/méthanol/ammoniaque.

10 *Masse obtenue* : 225mg (Rdt : 34%)

Ce composé est dissous dans le méthanol et traité avec de l'acide fumarique pour donner le fumarate correspondant. Celui-ci est cristallisé dans l'éther.

15 *Analyse Elémentaire pour*: C₂₅H₃₄N₄O₃-0.9C₄H₄O₄-0.35H₂O

Calculées: C 62.53 ; H 7.03 ; N 10.20 ; *Expérimentales*: C 62.61 ; H 6.96 ; N 10.11

20 *Masse (DCI/NH₃)* : 439(MH⁺), 248, 192

IR (KBr) : 3388, 2925, 2838, 1702, 1649, 1602, 1508, 1230

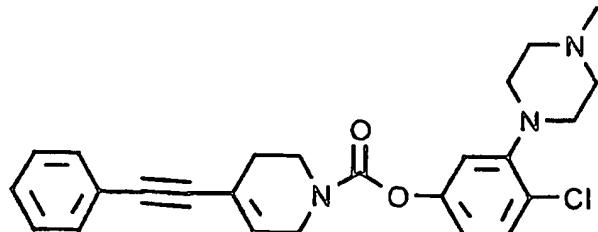
25 *RMN 1H (DMSO)* : 1.20 (M, 2H); 1.78 (de, 13.2Hz, 2H); 1.96 (M, 1H); 2.33 (s, 3H); 2.63 (M, 4H); 2.77 (te, 11.8Hz, 2H); 2.97 (M, 4H); 3.71 (s, 3H); 3.83

(d, 6.2Hz, 2H); 4.14 (de, 13.1Hz, 2H); 6.57 (s, 1.8H); 6.78 (d, 8.6Hz, 1H); 6.91 (m, 3H); 7.05 (m, 2H); 7.29 (dd, 7.9 et 8.9Hz, 2H); 8.25 (s, 1H).

Point de fusion : 120°C (amorphe)

EXEMPLE 30

Fumarate du 4-phényléthynyl-1,2,3,6-tétrahydropyridin-1-yloate de [4-chloro-3-(4-méthylpipéridin-1-yl)]phényle



5

30

Composé 30a : 1-benzyl-4-trifluorométhylsulfonyloxy-1,2,3,6-tétrahydropyridine

10 Une solution de N-benzylpipéridone (9.45ml, 53.0mmol) dans le tétrahydrofurane (50ml) est additionnée goutte à goutte sur une solution de LDA (préparée à partir de diisopropylamine (7.95ml, 58.3mmol) et de butyllithium (36.5ml d'une solution 1.6M dans l'hexane, 58.3mmmmol)) dans le tétrahydrofurane (50ml) à -78°C. Le mélange réactionnel est agité 30mn à -78°C puis une solution de N-phényltrifluorométhanesulfonimide (20g, 56mmol) dans le tétrahydrofurane (50ml) est canulée. Le mélange est ensuite ramené à température ambiante et agité pendant 3h avant d'être concentré. Finalement, il est purifié par chromatographie rapide sur une colonne d'alumine neutre avec un mélange (90/10) d'éther de pétrole/acétate d'éthyle.

15

20

Masse obtenue : 14.2g (83%)

RMN 1H (CDCl3) : 2.45 (M, 2H); 2.73 (t, 5.7Hz, 2H); 3.13 (m, 2H); 3.63 (s, 2H); 5.73 (M, 1H); 7.32 (M, 5H).

25

Composé 30b : 1-benzyl-4-phényléthynyl-1,2,3,6-tétrahydropyridine

Une solution du composé 30a (6g,18.7mmol); de phénylacétylène (3.1ml,28.05mmol); de triéthylamine (5.1ml,36.9mmol) et de dichloro-*bis*-triphénylphosphinepalladium (300mg) dans le diméthylformamide (75ml) est chauffée à 75°C pendant 1h30 sous atmosphère d'argon. Après ce temps, le 5 diméthylformamide est évaporé sous vide puis le brut réactionnel est repris à l'eau et extrait trois fois à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques réunies sont alors lavées plusieurs fois avec une solution saturée en chlorure de sodium, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées. Le brut obtenu est purifié par chromatographie-éclair avec un mélange (95/5) d'éther de 10 pétrole/acétate d'éthyle.

Masse obtenue : 3.38g (Rdt : 66%)

15 *RMN 1H (CDCl3)* : 2.40 (M,2H); 2.71 (t,5.8Hz,2H); 3.17 (m,2H); 3.71 (s,2H); 6.09 (M,1H); 7.24-7.45 (M,10H).

Composé 30c : 1-chlorocarbonyl-4-phényléthynyl-1,2,3,6-tétrahydro-pyridine

20 Une solution du composé 30b (2g,7.32mmol) dans le dichlorométhane (15ml) est ajoutée goutte à goutte sur une solution de triphosgène (726mg,2.44mmol) dans le dichlorométhane (15ml) à 0°C sous atmosphère d'azote. Le mélange réactionnel est ensuite ramené à température ambiante puis agité pendant 12h. Il est concentré puis purifié directement par chromatographie-éclair avec du 25 dichlorométhane pur puis un mélange (95/5/1) de dichlorométhane/méthanol/ammoniaque

Masse obtenue : 633mg (Rdt : 36%)

30 *RMN 1H (CDCl3)* : 2.46 (M,2H); 3.75 (t,5.7Hz,1H); 3.84 (t,5.7Hz,1H); 4.21 (m,1H); 4.29 (m,1H); 6.07 (M,1H); 7.34 (M,3H); 7.42 (M,2H).

Composé 30 :

Le composé 30 est préparé suivant la procédure décrite pour le composé 5 à partir des réactifs suivants : 4-chloro-3-(4-méthylpipérazin-1-yl)phénol (720mg,3.17mmol); composé 30c (780mg,3.17mmol); hydrure de sodium (50%,167mg, 3.48mmol); tétrahydrofurane (50ml). Le brut réactionnel est purifié par chromatographie-éclair avec un mélange (90/10/1) de dichlorométhane/méthanol/ammoniaque.

Masse obtenue : 1.1g (Rdt : 80%)

10

Ce composé est dissous dans le méthanol et traité avec de l'acide fumarique pour donner le fumarate correspondant. Celui-ci est cristallisé dans l'éther.

Analyse Elémentaire pour: C₂₅H₂₆ClN₃O₂-C₄H₄O₄

15

Calculées: C 63.10 ; H 5.48 ; N 7.61 ; Expérimentales: C 62.84 ; H 5.57 ; N 7.44

Masse (DCI/NH₃) : 436 (MH⁺),298,227,180,136

20

IR (KBr) : 3442,2844,1723,1407

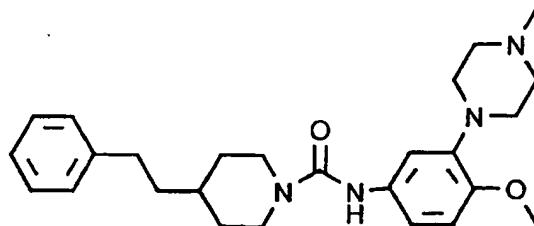
RMN 1H (DMSO) : 2.33 (M,5H); 2.62 (M,4H); 3.01 (M,4H); 3.57(M,1H); 3.71 (M,1H); 4.06 (M,1H); 4.24 (M,1H); 6.23 (se,1H); 6.59 (s,2H); 6.85 (dd,2.5 et 8.6Hz,1H); 6.96 (d,2.4Hz,1H); 7.40 (M,6H).

25

Point de fusion : 198°C

EXEMPLE 31

Fumarate du N-[4-méthoxy-3-(4-méthylpipérazin-1-yl)phényl]-4-phénéthylpipéridin-1-ylamide



5

31

Composé 31a : 1-*tert*-butyloxycarbonyl-4-trifluorométhylsulfonyloxy-1,2,3,6-tétrahydropyridine

Le composé 31a est préparé suivant la procédure décrite pour le composé 30a à 10 partir des réactifs suivants : 1-*tert*-butoxycarbonylpipéridone (20.0g,100.4mmol); diisopropylamine (8.08ml,110mmol); butyllithium (68.8ml d'une solution 1.6M dans l'hexane,110mmol); N-phényltrifluorométhanesulfonimide (38.2g,107mmol) ; tétrahydrofurane (300ml). Le brut réactionnel est purifié par chromatographie rapide sur une 15 colonne d'alumine neutre avec un mélange (90/10) d'éther de pétrole/acétate d'éthyle.

Masse obtenue : 19.7g (51%)

20 *RMN 1H (CDCl3) : 1.46 (s,9H); 2.43 (M,2H); 3.62 (t,5.7Hz,2H); 4.05 (m,2H); 5.75 (M,1H).*

25 **Composé 31b : 1-*tert*-butyloxycarbonyl-4-phényléthynyl-1,2,3,6-tétrahydro-
pyridine**

Le composé 31b est préparé suivant la procédure décrite pour le composé 30b à partir des réactifs suivants : composé 31a (4g,10.3mmol); phénylacétylène

(1.73ml,15.7mmol); triéthylamine (5.0ml,36.1mmol); dichloro-*bis*-triphenylphosphinepalladium (170mg); diméthylformamide (40ml). Le brut obtenu est purifié par chromatographie-éclair avec un mélange (95/5) d'éther de pétrole/acétate d'éthyle.

5

Masse obtenue : 2.18g (Rdt : 75%)

RMN 1H (CDCl3) : 1.45 (s,9H); 2.32 (M,2H); 2.52 (t,5.7Hz,2H); 4.01 (m,2H); 6.08 (M,1H); 7.24-7.32 (m,3H); 7.38-7.43 (m,2H)..

10

Composé 31c : 1-*tert*-butyloxycarbonyl-4-phénéthylpipéridine

Le composé 31b (1.09g,3.85mmol) en solution dans le méthanol (50ml) est hydrogéné (35 PSI) sur charbon actif. Après 1h30, le mélange réactionnel est filtré, concentré puis purifié par chromatographie-éclair un mélange (90/10) d'ether de pétrole/acétate d'éthyle.

Masse obtenue : 845mg (Rdt : 76%)

20 *RMN 1H (CDCl3)* : 1.03-1.26 (m,2H); 1.46 (s,9H); 1.55-1.75 (m,5H); 2.64 (m,4H); 4.07 (M,2H); 7.16-7.37 (m,5H).

Composé 31d : 4-phénéthylpipéridine

25 Le composé 31d est préparé suivant la procédure employée pour le composé 2b à partir des réactifs suivants : composé 31c (830mg,2.87mmol); acide trifluoroacétique (2.8ml); dichlorométhane (15ml). Le brut réactionnel est purifié par chromatographie-éclair avec un gradient de (90/10/1) à (0/100/1) de dichlorométhane/méthanol/ammoniaque.

30

Masse obtenue : 340mg (Rdt : 62%)

RMN 1H (CDCl3) : 1.12-1.44 (m,4H); 1.55 (m,2H); 1.75 (de,2H); 2.53-2.66 (m,4H); 3.10 (de,2H); 7.15-7.31 (m,5H).

Composé 31:

5 Le composé 31 est préparé suivant la procédure décrite pour le composé 1 à partir des réactifs suivants : 4-méthoxy-3-(4-méthylpipérazin-1-yl)aniline (515mg,2.33mmol); composé 31d (440mg,2.33mmol); triphosgène (230mg, 0.77mmol); pyridine (180mlx2,2.33mmolx2); dichlorométhane (50ml). Le brut réactionnel est purifié par chromatographie-éclair avec un mélange (90/9/1) de dichlorométhane/méthanol/ammoniaque.

10

Masse obtenue : 520mg (Rdt : 51%)

Ce composé est dissous dans le méthanol et traité avec de l'acide fumarique

15 pour donner le fumarate correspondant. Celui-ci est cristallisé dans l'éther.

Analyse Élémentaire pour: C₂₆H₃₆N₄O₂-1.1C₄H₄O₄-0.15H₂O

Calculées: C 64.40 ; H 7.24 ; N 9.88 ; Expérimentales: C 64.16 ; H 7.21 ; N 10.02

20

Masse (DCI/NH₃) : 437 (MH⁺),294,248,190

IR (KBr) : 3408,3026,2925,2844,1716,1649,1508,1232

25

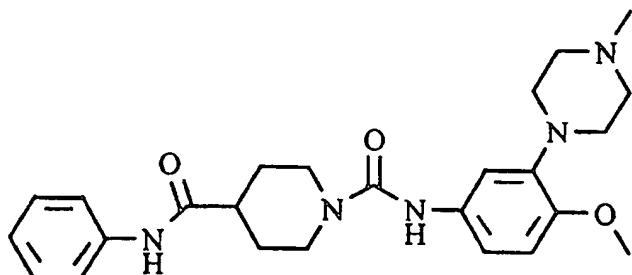
RMN 1H (DMSO) : 1.06 (M,2H); 1.45-1.55 (M,3H); 1.68 (de,2H); 2.30 (s,3H); 2.59 (M,6H), 2.66 (m,2H), 2.94 (M,4H); 3.69 (s,3H); 4.04 (de,2H); 6.55 (s,2.2H); 6.75 (d,8.5Hz,1H); 7.00-7.29 (m,7H); 8.18 (s,1H).

Point de fusion : 120°C

30

EXEMPLE 32

Fumarate de N-[4-méthoxy-3-(4-méthylpipérazin-1-yl)phényl]-4-(N-phénylcarbamoyl)pipéridin-1-ylamide



5

32

Composé 32a : 1-*tert*-butyloxycarbonyl-4-(phénylcarbamoyl)pipéridine

Le composé 32a est préparé suivant la procédure utilisée pour le composé 2a à partir des réactifs suivants : aniline (2ml,21.8mmol); acide 1-*tert*-butyloxycarbonylpipéridine-4-carboxylique (5g,21.8mmol); triéthylamine (3.1ml,21.8mmol); chlorhydrate de la 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide (4.2g,21.8mmol); 4-diméthylaminopyridine (une pointe de spatule); dichlorométhane (100ml). Le brut réactionnel est purifié par chromatographie-éclair avec un mélange (95/5/1) de dichlorométhane/méthanol/ammoniaque.

Masse obtenue : 6.05g (Rdt : 91%)

20 *RMN 1H (CDCl3) : 1.44 (s,9H); 1.61-1.90 (m,4H); 2.36 (m,1H); 2.76 (m,2H); 4.13 (M,1H); 4.19 (M,1H); 7.09 (t,7.3Hz,1H); 7.30 (t,7.5Hz,2H); 7.48 (d,7.9Hz,2H).*

Composé 32b : 4-(phénylcarbamoyl)pipéridine

25

Le composé 32b est préparé suivant la procédure utilisée pour le composé 2b à partir des réactifs suivants : composé 32a (6.05g,19.9mmol); acide

trifluoroacétique (20ml); dichlorométhane (100ml). Le brut réactionnel est directement engagé dans l'étape suivante.

Masse obtenue : 3.5g (Rdt : 85%)

5

RMN 1H (CDCl3) : 1.61-1.93 (m,5H); 2.37 (tt,3.9 et 11.5Hz,1H); 2.66 (td,3.9 et 11.5 Hz,2H); 3.19 (m,2H); 7.09 (t,7.4Hz,1H); 7.31 (m,2H); 7.51 (d,7.9Hz,2H).

10 **Composé 32:**

Le composé 32 est préparé suivant la procédure décrite pour le composé 1 à partir des réactifs suivants : 4-méthoxy-3-(4-méthylpipérazin-1-yl)aniline (2.67g,12.1mmol); composé 32b (2.47g,12.1mmol); triphosgène (1.2g, 4.05mmol); pyridine (935mlx2,12.1mmolx2); dichlorométhane (135ml). Le brut réactionnel est purifié par chromatographie-éclair avec un mélange (90/9/1) de dichlorométhane/méthanol/ammoniaque.

Masse obtenue : 2.97g (Rdt : 55%)

20 Ce composé est dissous dans le méthanol et traité avec de l'acide fumarique pour donner le fumarate correspondant. Celui-ci est cristallisé dans l'éther.

Analyse Elémentaire pour: C₂₅H₃₃N₅O₃-C₄H₄O₄-0.2H₂O

Calculées: C 60.98 ; H 6.60 ; N 12.26 ; Expérimentales: C 61.00 ; H 6.69 ; N

25 12.28

Masse (DCI/NH₃) : 452 (M⁺),248,205

IR (KBr) : 3395,2945,2838,1635,1602,1508,1232

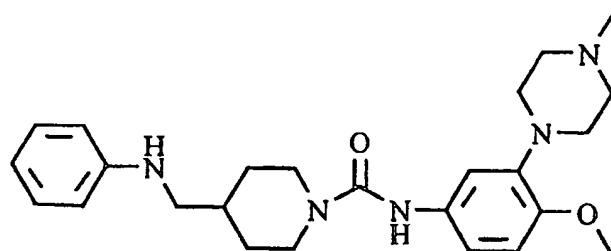
30

RMN 1H (DMSO) : 1.55 (M,2H); 1.78 (M,2H); 2.32 (s,3H); 2.62 (M,5H); 2.78 (te,2H); 2.96 (M,4H); 3.70 (s,3H); 4.14 (de,2H); 6.56 (s,2H); 6.77 (d,8.7Hz,1H); 6.96-7.08 (M,3H); 7.26 (t,7.8Hz,2H); 7.58 (d,7.7Hz,2H); 8.27 (s,1H); 9.91 (s,1H).

Point de fusion : 135°C (amorphe)

EXEMPLE 33

5 Fumarate de N-[4-méthoxy-3-(4-méthylpipérazin-1-yl)phényl]-4-(phénylaminométhyl)pipéridin-1-ylamide



33

10 Le composé 33 est préparé suivant la même procédure que celle décrite pour le composé 3a à partir des réactifs suivants : composé 32 (500mg, 1.1mmol); hydrure de lithium et d'aluminium (1.8ml d'une solution 1M dans le tétrahydrofurane, 1.8mmol); tétrahydrofurane (10ml). Le brut est purifié par chromatographie-éclair avec un mélange (90/9/1) de dichlorométhane/méthanol/ammoniaque.

15

Massé obtenue : 120mg (Rdt : 25%)

Ce composé est dissous dans le méthanol et traité avec de l'acide fumarique pour donner le fumarate correspondant. Celui-ci est cristallisé dans l'éther.

20

Analyse Élémentaire pour: C₂₅H₃₅N₅O₂-1.2C₄H₄O₄-0.3H₂O

Calculées: C 61.47 ; H 6.99 ; N 12.03 ; Expérimentales: C 61.34 ; H 7.06 ; N 12.00

25 Massé (DCI/NH₃) : 438 (MH⁺), 248,191

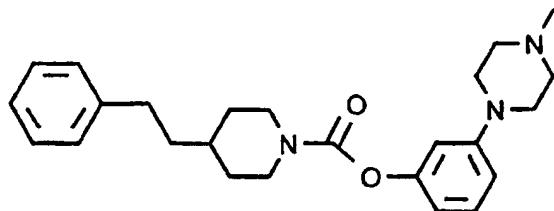
IR (KBr) : 3435,2925,2844,1642,1602,1508

RMN 1H (DMSO) : 1.22 (M,2H); 1.75 (M,3H); 2.33 (s,3H); 2.63 (M,4H); 2.72 (te,2H); 2.92 (M,6H); 3.72 (s,3H); 4.08 (se,1H); 4.18 (se,1H); 6.44-6.54 (m,3H); 6.58 (s,2.4H); 6.78 (d,8.66Hz,1H); 7.01-7.09 (m,4H); 8.22 (s,1H).

5 *Point de fusion :* 105°C

EXEMPLE 34

10 **Fumarate du 4-phényléthylpipéridin-1-yloate de 3-(4-méthylpiperazin-1-yl)phényle**



34

15 Le composé 30 (540mg,1.24mmol) est hydrogéné (31 PSI) sur palladium de Lindlar (130mg) en solution dans l'éthanol (25ml) et en présence de quinoline (520ml). Après 24h, le mélange réactionnel est filtré sur cellite puis purifié par chromatographie-éclair avec un mélange (95/5/1) de dichlorométhane/méthanol/ammoniaque.

20 *Masse obtenue :* 310mg (Rdt : 61%)

Ce composé est dissous dans le méthanol et traité avec de l'acide fumarique pour donner le fumarate correspondant. Celui-ci est cristallisé dans l'éther.

25 *Analyse Elémentaire pour:* C₂₅H₃₃N₃O₂-1.2C₄H₄O₄-0.1H₂O

Calculées: C 64.24 ; H 6.18 ; N 7.66 ; *Expérimentales:* C 65.25 ; H 7.06 ; N 7.97

Masse (DCI/NH₃) : 408(MH⁺),251

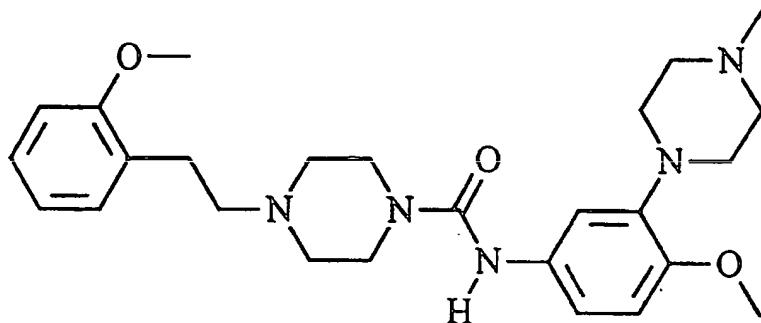
IR (KBr) : 3415, 2931, 2844, 2354, 1702, 1601, 1185

5 *RMN 1H (DMSO)* : 1.10 (M,2H); 1.55 (M,3H); 1.77 (M,2H); 2.30 (s,3H); 2.53 (M,6H); 2.88 (M,2H); 3.17 (M,4H); 4.05 (M,2H); 6.50 (dd,1.7 et 7.8Hz,1H); 6.60 (s,2.4H); 6.64 (m,1H); 6.80 (dd,2.1 et 8.1Hz,1H); 7.23 (M,6H).

Point de fusion : 125°C

EXAMPLE 35

10 Fumarate du N-[4-méthoxy-3-(4-méthylpipérazin-1-yl)phényl]-4-(2-méthoxyphénéthyl)pipérazin-1-ylamide



35

15 Composé 35a : 1-(2-méthoxybenzylcarbonyl)-4-(*tert*-butyloxycarbonyl) pipérazine

Le composé 35a est préparé suivant la même procédure que celle décrite pour le composé 2a à partir des réactifs suivants : acide (2-méthoxyphényl)acétique (3.0g, 18.05mmol); 1-*tert*-butyloxycarbonylpipérazine (3.36g, 18.05mmol); chlorhydrate de la 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide (3.46g, 18.05mmol); triéthylamine (1.32ml, 18.05mmol); 4-diméthylaminopyridine (une pointe de spatule); dichlorométhane (60ml). Le brut réactionnel est purifié par chromatographie-éclair avec un mélange (5/5) 20 d'acétate d'éthyle/éther de pétrole. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie-éclair avec un mélange (5/5) d'acétate d'éthyle/éther de pétrole.

25

Masse obtenue : 4.78g (Rdt : 79%)

RMN 1H (CDCl₃) : 1.43 (s,9H); 3.20-3.41 (M,6H); 3.68 (m,4H); 3.81 (s,3H); 6.82-7.26 (M,4H).

5

Composé 35b : 1-(2-méthoxybenzylcarbonyl)pipérazine

Le composé 35b est préparé suivant la même procédure que celle décrite pour le composé 2b à partir des réactifs suivants : composé 35a (2.0g,5.08mmol); 10 acide trifluoroacétique (5ml); dichlorométhane (30ml). Le brut est purifié par chromatographie-éclair avec un mélange (95/5/1) de dichlorométhane/méthanol/ammoniaque.

Masse obtenue : 1.46g (Rdt : 98%)

15

RMN 1H (CDCl₃) : 2.67-2.82 (M,4H); 3.44 (t,4.9Hz,2H); 3.63 (t,4.9Hz,2H); 3.68 (s,2H); 3.82 (s,3H); 6.83-7.26 (M,4H).

Composé 35c : 1-(2-méthoxyphénéthyl)pipérazine

20

Le composé 35c est préparé suivant la même procédure que celle décrite pour le composé 3a à partir des réactifs suivants : composé 35b (1.40g,5.98mmol); hydrure de lithium et d'aluminium (9ml d'une solution 1M dans le tétrahydrofurane,9mmol); tétrahydrofurane (20ml). Le brut est purifié par chromatographie-éclair avec un mélange (90/9/1) de dichlorométhane/méthanol/ammoniaque.

Masse obtenue : 0.67g (Rdt : 51%)

30

RMN 1H (CDCl₃) : 1.89 (se,1H); 2.53 (m,6H); 2.83 (m,2H); 2.93 (m,4H); 3.82 (s,3H); 6.83-7.26 (M,4H).

Composé 35 : Le composé 35 est préparé suivant la procédure décrite pour le composé 1 à partir des réactifs suivants : triphosgène (225mg,0.76mmol) ; 4-méthoxy-3-(4-méthylpipérazin-1-yl)aniline (500mg,2.26mmol) ; pyridine (180 μ lx2,2.26mmolx2) ; 1-(2-méthoxyphénéthyl)pipérazine (35c) (497mg, 2.26mmol) ; dichlorométhane (50ml).

Le brut est purifié par chromatographie-éclair avec un mélange (90/9/1) de dichlorométhane/méthanol/ammoniaque.

10 *Masse obtenue* : 0.23g (Rdt : 22 %)

Ce composé est dissous dans le méthanol et traité avec de l'acide fumarique pour donner le fumarate correspondant. Celui-ci est cristallisé dans l'éther.

15 *Analyse Élémentaire pour*: C₂₆H₃₇N₅O₃-C₄H₄O₄-1.6H₂O

Calculées: C 58.83 ; H 7.27 ; N 11.43 ; *Expérimentales*: C 59.15 ; H 7.22 ; N 11.07

20 *Masse (DCI/NH₃)* : 468 (MH+),248,222

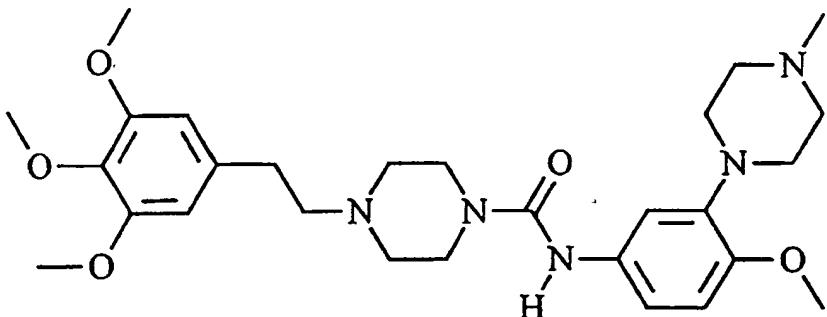
IR (KBr) : 3420,2926,1607,1542,1242

25 *RMN 1H (DMSO)* : 2.17 (s,3H); 2.26 (M,4H); 2.30 (M,4H); 2.54 (M,4H); 2.79 (M,4H); 3.22 (M,4H); 3.52 (s,3H); 3.58 (s,3H); 6.38 (s,2H); 6.60 (d,8.8Hz,1H); 6.66 (t,7.3Hz,1H); 6.74 (d,7.9Hz,1H); 6.83-6.89 (m,2H); 6.95-7.06 (m,2H); 8.09 (s,1H).

Point de fusion : 115°C

EXEMPLE 36

Fumarate du N-[4-méthoxy-3-(4-méthylpipérazin-1-yl)phényl]-4-(3,4,5-triméthoxyphénéthyl)pipérazin-1-ylamide



5

36

Composé 36a : 1-(3,4,5-triméthoxybenzylcarbonyl)-4-(*tert*-butyloxycarbonyl) pipérazine

10 Le composé 36a est préparé suivant la même procédure que celle décrite pour le composé 2a à partir des réactifs suivants : acide (3,4,5-triméthoxyphényl)acétique (2.0g,8.88mmol); 1-*tert*-butyloxycarbonyl-pipérazine (1.65g,8.88mmol); chlorhydrate de la 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide (1.70g,8.88mmol); triéthylamine (0.65ml,8.88mmol); 4-diméthylaminopyridine (une pointe de spatule); dichlorométhane (60ml). Le brut réactionnel est purifié par chromatographie-éclair avec un mélange (5/5) d'acétate d'éthyle/éther de pétrole.

20 *Masse obtenue* : 3.44g (Rdt : 99%)

20

RMN 1H (CDCl₃) : 1.45 (s,9H); 3.27-3.42 (M,6H); 3.59-3.68 (M,4H); 3.84 (M,9H); 6.45 (s,2H).

25 **Composé 36b** : 1-(3,4,5-triméthoxybenzylcarbonyl)pipérazine

Le composé 36b est préparé suivant la même procédure que celle décrite pour le composé 2b à partir des réactifs suivants : composé 36a (3.40g,8.63mmol);

acide trifluoroacétique (9ml); dichlorométhane (50ml). Le brut est purifié par chromatographie-éclair avec un mélange (95/5/1) de dichlorométhane/méthanol/ammoniaque.

5 *Masse obtenue* : 2.31g (Rdt : 91%)

RMN 1H (CDCl₃) : 2.33-2.45 (m,1H); 2.80-2.94 (M,3H); 3.42-3.72 (M,8H); 3.83 (m,9H); 6.45 (s,2H).

10 Composé 36c : 1-(3,4,5-triméthoxyphénéthyl)pipérazine

Le composé 36c est préparé suivant la même procédure que celle décrite pour le composé 3a à partir des réactifs suivants : composé 36b (2.30g,7.82mmol); hydrure de lithium et d'aluminium (12ml d'une solution 1M dans le tétrahydrofurane,12mmol); tétrahydrofurane (30ml). Le brut est purifié par chromatographie-éclair avec un mélange (92/8/1) de dichlorométhane/méthanol/ammoniaque.

5 *Masse obtenue* : 0.98g (Rdt : 45%)

20 *RMN 1H (CDCl₃)* : 2.49-2.58 (M,6H); 2.68-2.74 (M,2H); 2.89-2.94 (M,4H); 3.83 (m,9H); 6.35 (s,2H).

25 Composé 36d : 4-méthoxy-3-(4-méthylpipérazin-1-yl)-1-(*tert*-butyloxycarbonyl)aniline

30 Une solution de 4-méthoxy-3-(4-méthylpipérazin-1-yl)aniline pouvant être préparée selon la méthode décrite dans le brevet européen 0533266-11 (5.0g,22.62mmol) et de di-*tert*-butyl dicarbonate (5.42g,24.88mmol) dans le toluène (100ml) est chauffée pendant 3 h au reflux sous atmosphère d'azote. Le mélange réactionnel est ensuite ramené à température ambiante pendant la nuit. Celui-ci est concentré sous pression réduite, dilué avec de l'eau puis extrait trois fois avec du dichlorométhane. Les phases organiques sont rassemblées, lavées une fois avec une solution saturée en chlorure de sodium, séchées sur

sulfate de magnésium et concentrées. Le brut est purifié par chromatographie-éclair avec un mélange (92/8/1) de dichlorométhane/méthanol/ammoniaque.

Massé obtenue : 6.39g (Rdt : 88%)

5

RMN 1H (CDCl₃) : 1.46 (s,9H); 2.35 (s,3H); 2.61 (se,4H); 3.09 (se,4H); 3.83 (s,3H); 6.41 (se,1H); 6.75 (d,8.6Hz,1H); 6.95 (m,2H).

Composé 36 : A une suspension du composé 36c (0.80g,2.86mmol) dans le 10 tétrahydrofurane (10ml) est ajoutée lentement une solution de butyllithium (2.2ml d'une solution 1.6M dans l'hexane,3.43mmol). Pendant cette opération, le mélange réactionnel est refroidi avec un bain de glace. Après 10mn, celui-ci est cannulé sur une solution du composé 36d (0.91g,2.86mmol) dans le tétrahydrofurane (10ml) à température ambiante. Le mélange réactionnel est 15 ensuite porté au reflux pendant 4h et laissé à température ambiante pendant la nuit. Le mélange est dilué avec de l'eau puis extrait trois fois avec de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont rassemblées, lavées une fois avec une solution saturée en chlorure de sodium, séchées sur sulfate de magnésium et concentrées. Le brut est purifié par chromatographie-éclair avec un mélange 20 (92/8/1) de dichlorométhane/méthanol/ammoniaque.

Massé obtenue : 1.03g (Rdt : 69%)

25 Ce composé est dissous dans le méthanol et traité avec de l'acide fumarique pour donner le fumarate correspondant. Celui-ci est cristallisé dans l'éther.

Analyse Elémentaire pour: C₂₈H₄₁N₅O₅-C₄H₄O₄-0.2H₂O

30 *Calculées: C 59.71 ; H 7.05 ; N 10.88 ; Expérimentales: C 59.38 ; H 7.20 ; N 10.77*

Massé (DCI/NH₃) : 528 (MH⁺),281,248

IR (KBr) : 3409,2936,2824,1581,1508,1232

RMN 1H (DMSO) : 2.33 (s,3H); 2.47 (m,4H); 2.56-2.69 (M,8H); 2.97 (se,4H); 3.39 (se,4H); 3.62 (s,3H); 3.73 (s,3H); 3.76 (se,6H); 6.55 (s,2H); 6.57 (s,2H); 6.80 (d,8.8Hz,1H); 7.03(se,1H); 7.07 (d,8.7Hz,1H); 8.28 (s,1H).

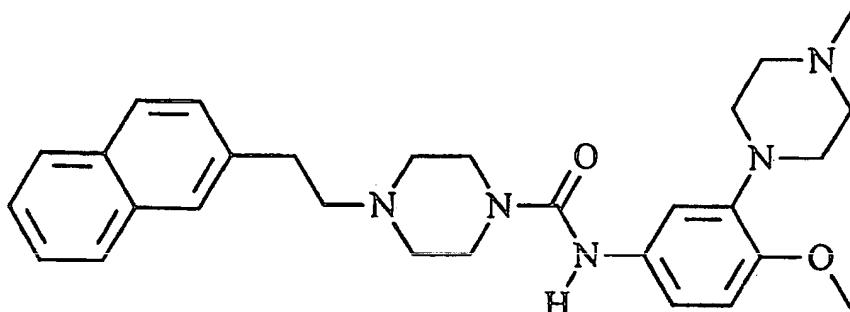
5 *Point de fusion : 119°C*

EXEMPLE 37

Fumarate du N-[4-méthoxy-3-(4-méthylpipérazin-1-yl)phényl]-4-(2-naphtalen-2-yl-éthyl)pipérazin-1-ylamide

10

37



Composé 37a : 1-(naphtalen-2-yl-acétyl)-4-(*tert*-butyloxycarbonyl) pipérazine

15 Le composé 37a est préparé suivant la même procédure que celle décrite pour le composé 2a à partir des réactifs suivants : acide 2-naphtylacétique (1.0g,5.37mmol); 1-*tert*-butyloxycarbonylpipérazine (1.0g,5.37mmol); chlorhydrate de la 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide (1.03g,5.37mmol); triéthylamine (0.39ml,5.37mmol); 4-diméthylaminopyridine 20 (une pointe de spatule); dichlorométhane (50ml). Le brut réactionnel est purifié par chromatographie-éclair avec un mélange (5/5/0.1) d'acétate d'éthyle/éther de pétrole/ammoniaque.

25

Masse obtenue : 1.63g (Rdt : 86%)

RMN 1H (CDCl₃) : 1.40 (s,9H); 3.16 (m,2H); 3.56 (M,4H); 3.60 (m,2H); 3.89 (s,2H); 7.23-7.81 (M,7H).

Composé 37b: 2-naphtalen-2-yl-pipérazin-1-yl-éthan ne

Le composé 37b est préparé suivant la même procédure que celle décrite pour le composé 2b à partir des réactifs suivants : composé 37a (1.63g,4.60mmol); 5 acide trifluoroacétique (5ml); dichlorométhane (20ml). Le brut est purifié par chromatographie-éclair avec un mélange (95/5/1) de dichlorométhane/méthanol/ammoniaque.

Masse obtenue : 1.15g (Rdt : 98%)

10 *RMN 1H (CDCl₃) : 2.63 (t,4.8Hz,2H); 2.83 (t,4.9Hz,2H); 3.45 (t,4.9Hz,2H); 3.65 (t,4.9Hz,2H); 3.90 (s,2H); 7.26-7.51 (M,3H); 7.68 (se,1H); 7.76-7.83 (M,3H).*

Composé 37c : 1-(2-naphtalen-2-yl-éthyl)pipérazine

15 Le composé 37c est préparé suivant la même procédure que celle décrite pour le composé 3a à partir des réactifs suivants : composé 37b (1.15g,4.52mmol); hydrure de lithium et d'aluminium (7ml d'une solution 1M dans le tétrahydrofurane,7mmol); tétrahydrofurane (20ml). Le brut est purifié par 20 chromatographie-éclair avec un mélange (90/10/1) de dichlorométhane/méthanol/ammoniaque.

Masse obtenue : 0.62g (Rdt : 57%)

25 *RMN 1H (CDCl₃) : 1.95 (se,1H); 2.54 (se,4H); 2.68 (m,2H); 2.95 (m,6H); 7.13-7.46 (M,3H); 7.64 (se,1H); 7.75-7.97 (M,3H).*

30 **Composé 37:** Le composé 37 est préparé suivant la même procédure que celle décrite pour le composé 36 à partir des réactifs suivants : composé 37c (0.50g,2.08mmol); butyllithium (1.6ml d'une solution 1.6M dans l'hexane,2.50mmol); composé 36d (0.67g,2.08mmol); tétrahydrofurane (20ml). Le brut est purifié par chromatographie-éclair avec un mélange (95/5/1) de dichlorométhane/méthanol/ammoniaque.

5 *Masse obtenue : 0.67g (Rdt : 66%)*

10 Ce composé est dissous dans le méthanol et traité avec de l'acide fumrique pour donner le fumarate correspondant. Celui-ci est cristallisé dans l'éther.

5

15 *Analyse Elémentaire pour: C₂₉H₃₇N₅O₂-C₄H₄O₄-1.5H₂O*

20 *Calculées: C 65.65 ; H 6.84 ; N 11.60 ; Expérimentales: C 66.36 ; H 6.92 ; N 11.55*

10

25 *Masse (DCI/NH₃): 488 (MH⁺), 241*

IR (KBr): 3373, 1600, 1505, 1363, 1226

15

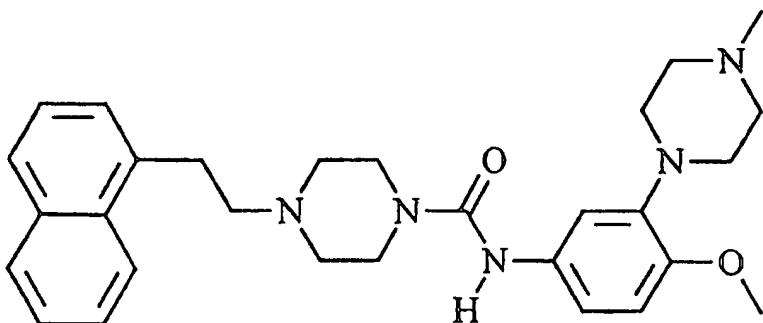
30 *RMN 1H (DMSO): 2.33 (s, 3H); 2.50 (M, 4H); 2.66 (M, 6H); 2.94 (M, 6H); 3.43 (se, 4H); 3.72 (s, 3H); 6.58 (s, 2H); 6.80 (d, 8.8Hz, 1H); 7.03 (se, 1H); 7.07 (d, 8.7Hz, 1H); 7.42-7.50 (M, 3H); 7.74 (s, 1H); 7.85 (m, 3H); 8.29 (s, 1H).*

35 *Point de fusion: 141°C*

20

40 **EXEMPLE 38**

45 *Fumarate du N-[4-méthoxy-3-(4-méthylpipérazin-1-yl)phényl]-4-(2-maphthalen-1-yl-éthyl)pipérazin-1-ylamide*



25

50 38

Comp sé 38a : 1-(naphtalen-1-yl-acétyl)-4-(*tert*-butyloxycarbonyl) pipérazine

Le composé 38a est préparé suivant la même procédure que celle décrite pour le composé 2a à partir des réactifs suivants : acide 1-naphtylacétique (1.0g,5.37mmol); 1-*tert*-butyloxycarbonylpipérazine (1.0g,5.37mmol); chlorhydrate de la 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide (1.03g,5.37mmol); triéthylamine (0.39ml,5.37mmol); 4-diméthylaminopyridine (une pointe de spatule); dichlorométhane (50ml). Le brut réactionnel est purifié par chromatographie-éclair avec un mélange (5/5/0.1) d'acétate d'éthyle/éther de pétrole/ammoniaque .

Massé obtenue : 1.58g (Rdt : 83%)

15 *RMN 1H (CDCl₃) : 1.44 (s,9H); 3.23 (m,2H); 3.41 (m,4H); 3.67 (m,2H); 4.17 (s,2H); 7.25-7.99 (M,7H).*

Composé 38b: 2-naphtalen-1-yl-pipérazin-1-yl-éthanone

20 Le composé 38b est préparé suivant la même procédure que celle décrite pour le composé 2b à partir des réactifs suivants : composé 38a (1.58g,4.46mmol); acide trifluoroacétique (4.5ml); dichlorométhane (20ml). Le brut est purifié par chromatographie-éclair avec un mélange (95/5/1) de dichlorométhane/méthanol/ammoniaque.

25 *Massé obtenue : 1.09g (Rdt : 96%)*

RMN 1H (CDCl₃) : 2.68 (t,5.0Hz,2H); 2.86 (t,5.1Hz,2H); 3.41 (t,5.0Hz,2H); 3.68 (t,5.1Hz,2H); 4.15 (s,2H); 7.26-7.58 (M,4H); 7.75-7.99 (M,3H).

30 **Composé 38c : 1-(2-naphtalen-1-yl-éthyl)pipérazine**

Le composé 38c est préparé suivant la même procédure que celle décrite pour le composé 3a à partir des réactifs suivants : composé 38b (0.92g,3.62mmol); hydrure de lithium et d'aluminium (5.5ml d'une solution 1M dans le

tétrahydrofurane, 5.5mmol); tétrahydrofurane (20ml). Le brut est purifié par chromatographie-éclair avec un mélange (92/8/1) de dichlorométhane/méthanol/ammoniaque.

5 *Masse obtenue* : 0.22g (Rdt : 25%)

RMN 1H (CDCl₃) : 2.52 (se,4H); 2.64 (m,2H); 2.90 (se,4H); 3.21 (m,2H); 7.27-7.46 (M,4H); 7.64 (d,7.9Hz,1H); 7.77 (d,7.8Hz,1H); 8.09 (d,7.8Hz,1H).

10 **Composé 38:** Le composé 38 est préparé suivant la même procédure que celle décrite pour le composé 36 à partir des réactifs suivants : composé 38c (0.21g,0.88mmol); butyllithium (0.7ml d'une solution 1.6M dans l'hexane,1.06mmol); composé 36d (0.28g,0.88mmol); tétrahydrofurane (20ml). Le brut est purifié par chromatographie-éclair avec un mélange (93/7/1) de dichlorométhane/méthanol/ammoniaque.

15 *Masse obtenue* : 0.29g (Rdt : 68%)

20 Ce composé est dissous dans le méthanol et traité avec de l'acide fumarique pour donner le fumarate correspondant. Celui-ci est cristallisé dans l'éther.

Analyse Elémentaire pour: C₂₉H₃₇N₅O₂-1.1C₄H₄O₄-0.5H₂O

25 *Calculées: C 65.65 ; H 6.84 ; N 11.60 ; Expérimentales: C 65.06 ; H 7.08 ; N 11.47*

Masse (DCI/NH₃) : 488 (MH⁺),248

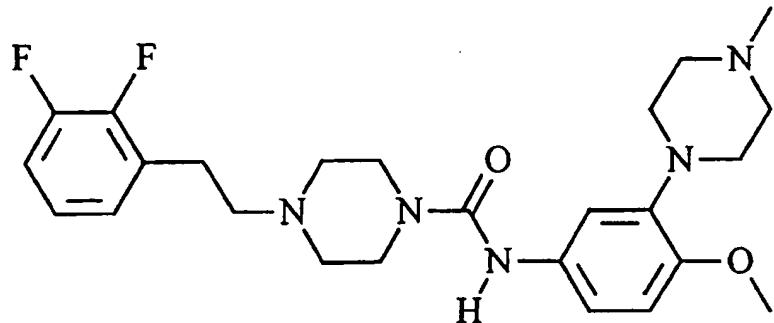
IR (KBr) : 3373,1600,1505,1363,1226

30 *RMN 1H (DMSO) : 2.33 (s,3H); 2.50 (M,10H); 2.97 (se,4H); 3.27 (m,2H); 3.46 (se,4H); 3.73 (s,3H); 6.58 (s,2H); 6.80 (d,8.6Hz,1H); 7.07 (se,1H); 7.09 (d,8.5Hz,1H); 7.42 (se,2H); 7.51-7.58 (M,2H); 7.78 (d,6.3Hz,1H); 7.92 (d,7.8Hz,1H); 8.08 (d,8.2Hz,1H); 8.30 (s,1H).*

Point de fusion : 143°C

EXEMPLE 39

5 Fumarate du N-[4-méthoxy-3-(4-méthylpipérazin-1-yl)phényl]-4-(2,3-difluorophénéthyl)pipérazin-1-ylamide



39

10 **Composé 39a** : 1-(2,3-difluorobenzylcarbonyl)-4-(*tert*-butyloxycarbonyl) pipérazine

15 Le composé 39a est préparé suivant la même procédure que celle décrite pour le composé 2a à partir des réactifs suivants : acide (2,3-difluorophényl)acétique (1.0g,5.81mmol); 1-*tert*-butyloxycarbonylpipérazine (1.08g,5.81mmol); chlorhydrate de la 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide (1.11g,5.81mmol); triéthylamine (0.43ml,5.81mmol); 4-diméthylaminopyridine (une pointe de spatule); dichlorométhane (25ml). Le brut réactionnel est purifié par chromatographie-éclair avec un mélange (5/5/0.1) d'acétate d'éthyle/éther de pétrole/ammoniaque .

20

Masse obtenue : 1.51g (Rdt : 76%)

25 *RMN 1H (CDCl₃)* : 1.44 (s,9H); 3.42 (M,6H); 3.61 (m,2H); 3.74 (s,2H); 7.03-7.13 (M,3H).

25

Composé 39b: 1-(2,3-difluorobenzylcarbonyl)pipérazine

Le composé 39b est préparé suivant la même procédure que celle décrite pour le composé 2b à partir des réactifs suivants : composé 39a (1.51g,4.44mmol);

5 acide trifluoroacétique (5ml); dichlorométhane (20ml). Le brut est purifié par chromatographie-éclair avec un mélange (90/10/1) de dichlorométhane/méthanol/ammoniaque.

Masse obtenue : 0.88g (Rdt : 83%)

10

RMN 1H (CDCl₃) : 1.76 (m,4H); 3.45 (t,5.1Hz,2H); 3.59 (t,5.1Hz,2H); 3.71 (se,2H); 7.00-7.05 (M,3H).

Composé 39c: 1-(2,3-difluorophénéthyl)pipérazine

15

Le composé 39c est préparé suivant la même procédure que celle décrite pour le composé 3a à partir des réactifs suivants : composé 39b (0.88g,3.66mmol);

hydrure de lithium et d'aluminium (5.5ml d'une solution 1M dans le tétrahydrofurane,5.5mmol); tétrahydrofurane (20ml). Le brut est purifié par chromatographie-éclair avec un mélange (94/6/1) de dichlorométhane/méthanol/ammoniaque.

Masse obtenue : 0.33g (Rdt : 40%)

25

RMN 1H (CDCl₃) : 2.51-2.62 (M,6H); 2.83-2.95 (M,6H); 6.97-7.03 (M,3H).

30

Composé 39: Le composé 39 est préparé suivant la même procédure que celle décrite pour le composé 36 à partir des réactifs suivants : composé 39c (0.14g,0.62mmol); butyllithium (0.5ml d'une solution 1.6M dans

l'hexane,0.74mmol); composé 36d (0.20g,0.62mmol); tétrahydrofurane (10ml).

Le brut est purifié par chromatographie-éclair avec un mélange (95/5/1) de dichlorométhane/méthanol/ammoniaque.

5 *Masse obtenue : 0.11 g (Rdt : 38%)*

Ce composé est dissous dans le méthanol et traité avec de l'acide fumarique pour donner le fumarate correspondant. Celui-ci est cristallisé dans l'éther.

5

10 *Analyse Elémentaire pour: C₂₅H₃₃N₅O₂F₂-C₄H₄O₄-2H₂O*

Calculées: C 59.07 ; H 6.32 ; N 11.88 ; Expérimentales: C 57.94 ; H 6.44 ; N 11.44

10

15 *Masse (DCI/NH₃) : 474 (MH⁺), 248, 227*

IR (KBr) : 3420, 2948, 1638, 1511, 1239

15

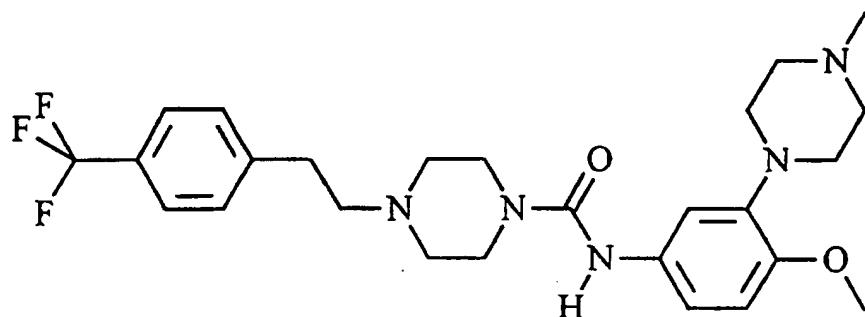
RMN 1H (DMSO) : 2.33 (s, 3H); 2.50-2.61 (M, 10H); 2.87 (m, 2H); 2.97 (se, 4H); 3.40 (se, 4H); 3.72 (s, 3H); 6.58 (s, 2H); 6.79 (d, 8.7Hz, 1H); 7.06-7.29 (M, 5H); 8.27 (s, 1H).

20 *Point de fusion : 110°C*

20

EXEMPLE 40

Fumarate du N-[4-méthoxy-3-(4-méthylpipérazin-1-yl)phényl]-4-(4-trifluorométhylphénéthyl)pipérazin-1-ylamide



25

40

Composé 40a : 1-(4-trifluorométhylbenzylcarbonyl)-4-(*tert*-butyloxycarbonyl)pipérazine

Le composé 40a est préparé suivant la même procédure que celle décrite pour
5 le composé 2a à partir des réactifs suivants : acide (4-trifluorométhylphényle)acétique (1.0g, 4.90mmol); 1-*tert*-butyloxycarbonyl-pipérazine (0.91g, 4.90mmol); chlorhydrate de la 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide (0.94g, 4.90mmol); triéthylamine (0.34ml, 4.90mmol); 4-diméthylaminopyridine (une pointe de spatule); dichlorométhane (50ml). Le
10 brut réactionnel est purifié par chromatographie-éclair avec un mélange (5/5/0.1) d'acétate d'éthyle/éther de pétrole/ammoniaque .

Masse obtenue : 1.44g (Rdt : 79%)

15 *RMN 1H (CDCl₃)* : 1.45 (s, 9H); 3.30 (m, 2H); 3.38 (m, 4H); 3.61 (m, 2H); 3.79 (s, 2H); 7.33-7.60 (M, 4H).

Composé 40b : 1-(4-trifluorométhylbenzylcarbonyl)pipérazine

Le composé 40b est préparé suivant la même procédure que celle décrite pour
20 le composé 2b à partir des réactifs suivants : composé 40a (1.44g, 3.87mmol); acide trifluoroacétique (4ml); dichlorométhane (20ml). Le brut est purifié par chromatographie-éclair avec un mélange (90/10/1) de dichlorométhane/méthanol/ammoniaque.

25 *Masse obtenue* : 1.0g (Rdt : 95%)

RMN 1H (CDCl₃) : 2.72 (t, 4.9Hz, 2H); 2.82 (t, 5.2Hz, 2H); 3.42 (t, 4.9Hz, 2H); 3.62 (t, 5.0Hz, 2H); 3.76 (se, 2H); 7.33 (m, 2H); 7.57 (m, 2H).

30 **Composé 40c** : 1-(4-trifluorométhylphénéthyl)pipérazine

Le composé 40c est préparé suivant la même procédure que celle décrite pour le composé 3a à partir des réactifs suivants : composé 40b (1.0g, 3.68mmol); hydrure de lithium et d'aluminium (5.5ml d'une solution 1M dans le

tétrahydrofurane, 5.5mmol); tétrahydrofurane (20ml). Le brut est purifié par chromatographie-éclair avec un mélange (94/6/1) de dichlorométhane/méthanol/ammoniaque.

5 *Masse obtenue* : 0.38g (Rdt : 40%)

RMN 1H (CDCl₃) : 1.65 (se,4H); 2.50 (se,4H); 2.59 (m,2H); 2.86 (m,2H); 2.92 (M,4H); 7.31 (m,2H); 7.53 (m,2H).

10 **Composé 40:** Le composé 40 est préparé suivant la même procédure que celle décrite pour le composé 36 à partir des réactifs suivants : composé 40c (0.37g,1.43mmol); butyllithium (1.08ml d'une solution 1.6M dans l'hexane,1.72mmol); composé 36d (0.46g,1.43mmol); tétrahydrofurane (20ml). Le brut est purifié par chromatographie-éclair avec un mélange (92/8/1) de dichlorométhane/méthanol/ammoniaque.

15 *Masse obtenue* : 0.17g (Rdt : 24%)

Ce composé est dissous dans le méthanol et traité avec de l'acide fumarique pour donner le fumarate correspondant. Celui-ci est cristallisé dans l'éther.

20

Analyse Élémentaire pour: C₂₆H₃₄N₅O₂F₃-C₄H₄O₄-1.1H₂O

Calculées: C 57.96 ; H 6.16 ; N 11.27 ; *Expérimentales:* C 57.44 ; H 6.09 ; N 11.07

25

Masse (DCI/NH₃) : 506 (MH⁺),259,222

IR (KBr) : 3426,2917,1619,1502,1326

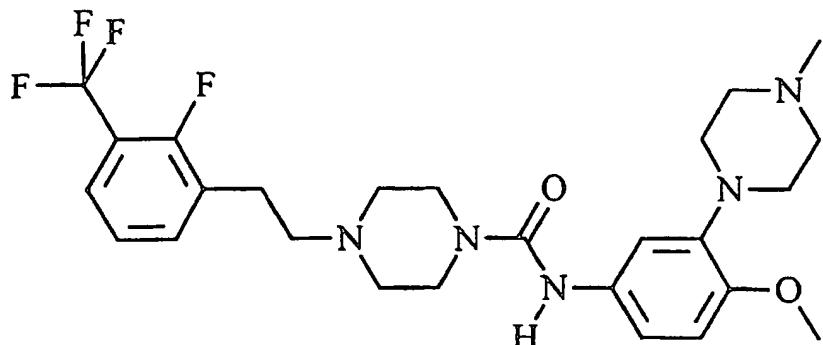
30

RMN 1H (DMSO) : 2.33 (s,3H); 2.45 (m,4H); 2.61 (M,6H); 2.86 (t,7.5Hz,2H); 2.97 (se,4H); 3.41 (se,4H); 3.73 (s,3H); 6.58 (s,2H); 6.79 (d,8.7Hz,1H); 7.00 (se,1H); 7.07 (d,8.7Hz,1H); 7.48 (d,7.9Hz,2H); 7.64 (d,7.9Hz,2H); 8.28 (s,1H).

Point de fusion : 126°C

EXEMPLE 41

Fumarate du N-[4-méthoxy-3-(4-méthylpipérazin-1-yl)phényl]-4-(2-fluoro-3-trifluorométhylphénéthyl)pipérazin-1-ylamide



5

41

Composé 41a : 1-(2-fluoro-3-trifluorométhylbenzylcarbonyl)-4-(*tert*-butyloxycarbonyl) pipérazine

10 Le composé 41a est préparé suivant la même procédure que celle décrite pour le composé 2a à partir des réactifs suivants : acide (2-fluoro-3-trifluorométhylphényl)acétique (3.0g, 13.51mmol); 1-*tert*-butyloxycarbonyl-pipérazine (2.52g, 13.51mmol); chlorhydrate de la 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide (2.59g, 13.51mmol); triéthylamine (1.80ml, 13.51mmol); 4-diméthylaminopyridine (une pointe de spatule); dichlorométhane (60ml). Le brut réactionnel est purifié par chromatographie-éclair avec un mélange (4/6) d'acétate d'éthyle/éther de pétrole.

15

Masse obtenue : 4.70g (Rdt : 89%)

20

RMN 1H (CDCl₃) : 1.47 (s, 9H); 3.43 (M, 4H); 3.51 (Mm, 2H); 3.62 (m, 2H); 3.77 (s, 2H); 7.20-7.22 (M, 1H); 7.45-7.55 (M, 2H).

Composé 41b: 1-(2-fluoro-3-trifluorométhylbenzylcarb nyl)pipérazine

Le composé 41b est préparé suivant la même procédure que celle décrite pour le composé 2b à partir des réactifs suivants : composé 41a (4.69g,12.02mmol); 5 acide trifluoroacétique (13ml); dichlorométhane (50ml). Le brut est purifié par chromatographie-éclair avec un mélange (90/10/1) de dichlorométhane/méthanol/ammoniaque.

Masse obtenue : 3.33g (Rdt : 96%)

10

RMN 1H (CDCl₃) : 2.85 (M,4H); 3.52 (t,4.6Hz,2H); 3.64 (m,2H); 3.76 (s,2H); 7.20-7.26 (m,1H); 7.51-7.55 (m,2H).

Composé 41c : 1-(2-fluoro-3-trifluorométhylphénéthyl)pipérazine

15

Le composé 41c est préparé suivant la même procédure que celle décrite pour le composé 3a à partir des réactifs suivants : composé 41b (2.71g,9.36mmol); hydrure de lithium et d'aluminium (14ml d'une solution 1M dans l'éther,14mmol); éther (50ml). Le brut est purifié par chromatographie-éclair 20 avec un mélange (95/5/1) de dichlorométhane/méthanol/ammoniaque.

Masse obtenue : 1.67g (Rdt : 65%)

25 *RMN 1H (DMSO) : 2.34 (M,4H); 2.65 (M,4H); 2.83 (M,2H); 3.06 (m,2H); 7.31-7.35 (m,1H); 7.61-7.81 (m,2H).*

Composé 41: Le composé 41 est préparé suivant la même procédure que celle décrite pour le composé 36 à partir des réactifs suivants : composé 41c (1.16g,3.62mmol); butyllithium (2.7ml d'une solution 1.6M dans l'hexane,4.34mmol); composé 36d (1.0g,3.62mmol); tétrahydrofurane (20ml). Le brut est purifié par chromatographie-éclair avec un mélange (95/5/1) de dichlorométhane/méthanol/ammoniaque.

5 *Masse obtenue* : 1.11g (Rdt : 59%)

Ce composé est dissous dans le méthanol et traité avec de l'acide fumarique pour donner le fumarate correspondant. Celui-ci est cristallisé dans l'éther.

5

Analyse Elémentaire pour: C₂₆H₃₃N₅O₂F₄-C₄H₄O₄-0.29H₂O

10 *Calculées:* C 56.33 ; H 5.83 ; N 10.95 ; *Expérimentales:* C 56.42 ; H 6.00 ; N 10.76

10

Masse (DCI/NH₃) : 524 (MH⁺), 277,248

IR (KBr) : 3386, 2953, 2830, 1648, 1508, 1333

15

RMN 1H (DMSO) : 2.36 (s, 3H), 2.44 (t, 4.40 Hz, 4H), 2.50 (m, 2H), 2.59 (t, 7.40, 2H), 2.67 (se, 3H), 2.88 (t, 7.4 Hz, 2H), 2.98 (se, 3H), 3.39 (se, 4H), 3.72 (s, 3H), 6.58 (s, 2H), 6.79 (d, 8.8 Hz, 1H), 7.02-7.09 (M, 2H), 7.34 (t, 7.7 Hz, 1H), 7.60 (t, 7.2 Hz, 1H), 7.70 (t, 7.2 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H).

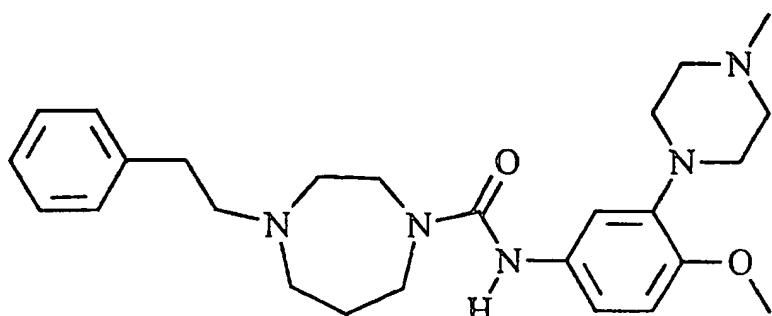
20

Point de fusion : 124°C

EXEMPLE 42

Fumarate du N-[4-méthoxy-3-(4-méthylpipérazin-1-yl)phényl]-4-phénéthylhomopipérazin-1-ylamide

25



Composé 42a : 1-benzylcarbonyl-4-(*tert*-butyloxycarbonyl) homopipérazine

Le composé 42a est préparé suivant la même procédure que celle décrite pour le composé 2a à partir des réactifs suivants : acide phénylacétique (1.0g,7.35mmol); 1-*tert*-butyloxycarbonylhomopipérazine (1.47g,7.35mmol); chlorhydrate de la 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide (1.41g,13.51mmol); triéthylamine (0.54ml,7.35mmol); 4-diméthylamino-pyridine (une pointe de spatule); dichlorométhane (60ml). Le brut réactionnel est purifié par chromatographie-éclair avec un mélange (5/5/0.1) d'acétate d'éthyle/éther de pétrole/ammoniaque.

10 *Masse obtenue* : 1.79g (Rdt : 77%)

15 *RMN 1H (CDCl₃)* : 1.45 (s,9H); 1.72 (m,2H); 3.27 (m,3H); 3.47-3.53 (M,4H);
3.65 (se,1H); 3.73 (s,2H); 7.24-7.33 (M,5H).

Composé 42b: 1-benzylcarbonyl-homopipérazine

20 Le composé 42b est préparé suivant la même procédure que celle décrite pour le composé 2b à partir des réactifs suivants : composé 42a (1.76g,5.53mmol); acide trifluoroacétique (6ml); dichlorométhane (20ml). Le brut est purifié par chromatographie-éclair avec un mélange (90/10/1) de dichlorométhane/méthanol/ammoniaque.

25 *Masse obtenue* : 1.04g (Rdt : 87%)

RMN 1H (CDCl₃) : 1.71 (t,6.0Hz,1H); 1.81 (t,6.0Hz,1H); 2.80 (m,3H); 2.95 (t,5.4Hz,1H); 7.22-7.34(M,5H).

30 Composé 42c : 1-phénéthyl-homopipérazine

Le composé 42c est préparé suivant la même procédure que celle décrite pour le composé 3a à partir des réactifs suivants : composé 42b (1.01g,2.63mmol);

hydrure de lithium et d'aluminium (7ml d'une solution 1M dans le tétrahydrofurane, 14mmol); tétrahydrofurane (20ml). Le brut est purifié par chromatographie-éclair avec un mélange (90/10/1) de dichlorométhane/méthanol/ammoniaque.

5

Masse obtenue : 0.43g (Rdt : 46%)

RMN 1H (DMSO) : 1.84 (m, 2H); 2.66 (se, 8H); 2.85 (se, 1H); 2.98 (M, 4H); 7.07-7.37 (M, 5H).

10

Composé 42: Le composé 42 est préparé suivant la même procédure que celle décrite pour le composé 36 à partir des réactifs suivants : composé 42c (0.40g, 1.56mmol); butyllithium (1.2ml d'une solution 1.6M dans l'hexane, 1.87mmol); composé 36d (0.63g, 1.56mmol); tétrahydrofurane (20ml).

15

Le brut est purifié par chromatographie-éclair avec un mélange (95/5/1) de dichlorométhane/méthanol/ammoniaque.

Masse obtenue : 0.63g (Rdt : 90%)

20 Ce composé est dissous dans le méthanol et traité avec de l'acide fumrique pour donner le fumarate correspondant. Celui-ci est cristallisé dans l'éther.

Analyse Élémentaire pour: C₂₆H₃₇N₅O₂-C₄H₄O₄-0.6H₂O

25 *Calculées:* C 63.47 ; H 7.28 ; N 12.34 ; *Expérimentales:* C 63.63 ; H 7.50 ; N 12.34

Masse (DCI/NH₃) : 452 (MH⁺), 248, 205

30 *IR (KBr)* : 3408, 1645, 1497, 1355, 1230

RMN 1H (DMSO) : 1.83 (se, 2H), 2.33 (s, 3H); 2.63 (se, 4H), 2.75 (se, 6H), 2.79 (se, 2H), 2.98 (se, 4H), 3.50 (t, 5.9 Hz, 2H), 3.55 (se, 2H), 3.73 (s, 3H),

6.57 (s, 2H), 6.79 (d, 8.8 Hz, 1H), 7.06 (se, 1H); 7.10 (d, 8.8 Hz, 1H); 7.15-7.28 (M, 5H), 8.00 (s, 1H).

Point de fusion : 131°C

5

Les dérivés de la présente invention sont des antagonistes puissants des récepteurs 5HT_{1D} comme le montrent les études de liaison et les études 10 d'antagonisme de l'inhibition de l'adénylate cyclase (stimulée par la forskoline) par un agoniste 5HT_{1D} tel que la sérotonine, le sumatriptan ou la 5-CT, études qui ont été réalisées au niveau des récepteurs humains clonés 5HT_{1Da} et 5HT_{1Db}.

15 Les récepteurs humains 5HT_{1Da} et 5HT_{1Db} ont été clonés selon les séquences publiées par M. Hamblin et M. Metcalf, Mol. Pharmacol., 40, 143 (1991) et Weinshenk et coll., Proc. Natl. Acad. Sci. 89, 3630 (1992). La transfection transitoire et la transfection permanente des gènes de ces récepteurs a été réalisée dans des lignées cellulaires Cos-7 et CHO-K₁ en 20 utilisant un électroporateur. La lignée cellulaire HeLa HA7 exprimant le récepteur 5HT_{1A} humain a été obtenue de Tulco (Duke Univ., Durham, N.C., USA) et cultivée selon la méthode de Fargin et coll., J. Biol. Chem. 264, 14848 (1989).

25 L'étude de la liaison des dérivés de la présente invention avec les récepteurs 5HT_{1Da}, 5HT_{1Db} et 5HT_{1A} humains a été réalisée selon la méthode décrite par P. Pauwels et C. Palmier (Neuropharmacology, 33, 67, 1994). Les milieux d'incubation pour ces mesures de liaison comprennent 0.4 ml de 30 préparation de membrane cellulaire, 0.05 ml d'un ligand tritié [³H]-5CT (concentration finale : 2 nM) pour les récepteurs 5HT_{1Da} et 5HT_{1Db} et [³H]-8OH-DPAT (concentration finale : 1 nM) pour le récepteur 5HT_{1A} et 0.05 ml de la molécule à tester (concentrations finales de 0.1 nM à 1000 nM) ou

10 μM (concentration finale) de sérotonine ($5\text{HT}_{1\text{Da}}$ et $5\text{HT}_{1\text{Db}}$) ou $1 \mu\text{M}$ (concentration finale) de spiroxatrine ($5\text{HT}_{1\text{A}}$).

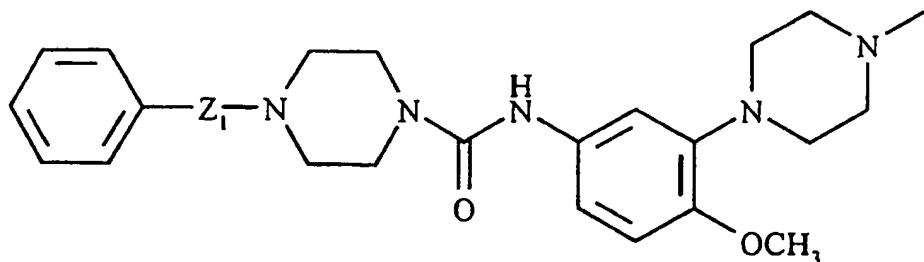
15 L'étude de l'inhibition de la formation d'AMP cyclique (stimulée par la forskoline) médiée par les récepteurs $5\text{HT}_{1\text{Da}}$ et $5\text{HT}_{1\text{Db}}$ humains a été réalisée dans des cellules transfectées par le récepteur selon une technique décrite préalablement (P. Pauwels et C. Palmier, *Neuropharmacology*, 33, 67, 1994; *Cell. Pharmacol.* 2, 183, 1995; *Cell. Pharmacol.* 2, 49, 1995; *Eur. J. of Pharmacol. (Mol. Pharm.)* 290, 95, 1995).

20 10 Les nouveaux composés dérivés d'aryl pipérazines faisant partie de la présente invention sont des antagonistes puissants et sélectifs des récepteurs $5\text{HT}_{1\text{D}}$ et présentent l'avantage d'être particulièrement sélectifs pour les récepteurs $5\text{HT}_{1\text{D}}$ humains en particulier par rapport aux récepteurs $5\text{HT}_{1\text{A}}$, $5\text{HT}_{1\text{C}}$, 5HT_{2} , α_1 , α_2 et D_2 .

25 15 Les dérivés de la présente invention sont en outre capables d'inhiber la contraction induite par la 5-hydroxytryptamine dans les anneaux de veine saphène de lapin et d'antagoniser l'inhibition induite par la 5-carboxamidotryptamine (SCT) au niveau de la libération de sérotonine dans 20 les tranches de cerveau de cobaye. Ces deux modèles pharmacologiques sont généralement reconnus comme particulièrement pertinents dans la caractérisation fonctionnelle des récepteurs $5\text{HT}_{1\text{D}}$ et, dans le cas des produits de la présente invention, permettent de mettre en évidence leur activité antagoniste au niveau de ces récepteurs.

30 25 Les dérivés de la présente invention se distinguent sans ambiguïté de l'art antérieur par leur structure chimique originale mais également par leur profil biologique. En effet, la comparaison des produits de la présente invention avec l'art antérieur le plus proche (demande de brevet FR 9408981) met en évidence, de façon inattendue, la supériorité des produits de la présente invention, comme l'illustre l'étude comparative suivante (table 1).

Table 1



	Ki (nM)		
	1D α	1D β	1A
Z ₁ est omis*	340	18	450
Z ₁ = CH ₂ -CH ₂ **	2.1	1.9	3500

5 *Composé revendiqué dans la demande de brevet FR 9408981

**Composé revendiqué dans la présente invention (exemple 1)

La comparaison décrite ci-dessus démontre, à titre illustratif, que les produits de la présente invention présentent l'avantage d'avoir une meilleure 10 affinité et une meilleure sélectivité en particulier vis-à-vis du récepteur SHT_{1A}, au niveau des récepteurs SHT_{1D} et en particulier au niveau du récepteur SHT_{1Da}. Ces propriétés nouvelles et inattendues des antagonistes SHT_{1D} revendiqués dans la présente invention les rendent particulièrement intéressants et utiles pour le traitement des patients souffrant de désordres 15 au niveau du système nerveux central. De ce fait, la présente invention comprend également une méthode pour traiter de tels patients, méthode qui met en oeuvre l'administration d'une dose active d'un composé répondant à la formule générale (I). Les études d'activité antagoniste au niveau de la cyclase médiée par les récepteurs SHT_{1Da} et SHT_{1Db} démontrent par ailleurs que l'exemple illustratif de la présente invention repris dans la table 20 1 ci-dessus est un antagoniste puissant et silencieux, à la fois du récepteur SHT_{1Db} mais aussi SHT_{1Da}. Ces propriétés mettent bien en évidence les caractéristiques biologiques uniques des dérivés de la présente invention, en particulier si l'on compare ces données avec les données obtenues avec le

dérivé GR-127935 qui, dans les mêmes conditions apparaît comme un agoniste du récepteur 5HT_{1Da} humain (cf. Pauwels et Colpaert, *Neuropharmacol.*, 34, 235, 1995).

5 Par ailleurs, les dérivés de la présente invention sont également capables de contrôler la croissance et la prolifération de cellules gliales de type C6 transfectées par le gène du récepteur 5HT_{1Dβ} et par le gène du récepteur 5HT_{1Da} stimulées par un médiateur hormonal tel que la sérotonine. A titre d'exemple, les exemples de la présente invention inhibent l'incorporation de

10 thymidine marquée (stimulée par 0.1 $μ$ M de sumatriptan) avec une IC₅₀ de 10 à 100 nM (méthode décrite par P. Pauwels et coll., *J. of Neurochemistry*, sous presse). A ce titre, les dérivés de la présente invention trouvent donc également leur utilité dans le traitement de cancers et autres désordres liés à la prolifération cellulaire.

15 Doivent également être considérée comme faisant partie de la présente invention les compositions pharmaceutiques contenant à titre d'ingrédients actifs, un composé de formule générale (I) ou un sel physiologiquement acceptable d'un composé de formule (I) associé à un ou plusieurs agents thérapeutiques, tels que, par exemple des agents antidépresseurs comme les antidépresseurs tricycliques (par exemple amitriptyline, clomipramine, desipramine, imipramine), les inhibiteurs de mono-amine oxydase (par exemple isocarboxazide, moclobemide, phenelzine ou tranylcyclopramine), les inhibiteurs de re-uptake de sérotonine (par exemple fluvoxamine,

20 sertraline, fluoxetine, paroxetine ou citalopram), les inhibiteurs de re-uptake de sérotonine et nor-adrénaline (par exemple le milnacipran), ou les antagonistes $α_2$ (mianserine, mirtazapine, setiptiline, idazoxan, effaroxan, fluparoxan par exemple).

25 30 Les dérivés de la présente invention ou leurs sels physiologiquement acceptables peuvent également être administrés sous forme de compositions pharmaceutiques, en association avec un antagoniste du récepteur 5-HT_{1A}

(tel que, par exemple le pindolol, le WAY 100135, le UH-301 ou le WAY 100635). Cette association fait également partie de la présente invention.

La présente invention a également pour objet les compositions pharmaceutiques contenant comme principe actif un composé de formule générale I ou un de ses sels acceptables pour l'usage pharmaceutique, mélangé ou associé à un excipient approprié. Ces compositions peuvent revêtir, par exemple, la forme de compositions solides, liquides, d'émulsions, lotions ou crèmes.

10

Comme compositions solides pour administration orale, peuvent être utilisés des comprimés, des pilules, des poudres (capsules de gélatine, cachets) ou des granulés. Dans ces compositions, le principe actif selon l'invention est mélangé à un ou plusieurs diluants inertes, tels que amidon, cellulose, saccharose, lactose ou silice, sous courant d'argon. Ces compositions peuvent également comprendre des substances autres que les diluants, par exemple un ou plusieurs lubrifiants tels que le stéarate de magnésium ou le talc, un colorant, un enrobage (dragées) ou un vernis.

20 Comme compositions liquides pour administration orale, on peut utiliser des solutions, des suspensions, des émulsions, des sirops et des élixirs pharmaceutiquement acceptables contenant des diluants inertes tels que l'eau, l'éthanol, le glycérol, les huiles végétales ou l'huile de paraffine. Ces compositions peuvent comprendre des substances autres que les diluants, par exemple des produits mouillants, édulcorants, épaississants, aromatisants ou stabilisants.

30 Les compositions stériles pour administration parentérale, peuvent être de préférence des solutions aqueuses ou non aqueuses, des suspensions ou des émulsions. Comme solvant ou véhicule, on peut employer l'eau, le propylèneglycol, un polyéthylèneglycol, des huiles végétales, en particulier l'huile d'olive, des esters organiques injectables, par exemple l'oléate d'éthyle ou autres solvants organiques convenables. Ces compositions

peuvent également contenir des adjuvants, en particulier des agents mouillants, isotonisants, émulsifiants, dispersants et stabilisants. La stérilisation peut se faire de plusieurs façons, par exemple par filtration aseptisante, en incorporant à la composition des agents stérilisants, par 5 irradiation ou par chauffage. Elles peuvent également être préparées sous forme de compositions solides stériles qui peuvent être dissoutes au moment de l'emploi dans de l'eau stérile ou tout autre milieu stérile injectable.

Les compositions pour administration rectale sont les suppositoires ou les 10 capsules rectales qui contiennent, outre le produit actif, des excipients tels que le beurre de cacao, des glycérides semi-synthétiques ou des polyéthylèneglycols.

Les compositions pour administration topique peuvent être par exemple des 15 crèmes, lotions, collyres, collutoires, gouttes nasales ou aérosols.

Les doses dépendent de l'effet recherché, de la durée du traitement et de la voie d'administration utilisée ; elles sont généralement comprises entre 0,001 g et 1 g (de préférence comprises entre 0,005 g et 0,25 g) par jour de 20 préférence par voie orale pour un adulte avec des doses unitaires allant de 0,1 mg à 500 mg de substance active, de préférence de 1 mg à 50 mg.

D'une façon générale, le médecin déterminera la posologie appropriée en fonction de l'âge, du poids et de tous les autres facteurs propres au sujet à traiter. Les exemples suivants illustrent des compositions selon l'invention 25 [dans ces exemples, le terme "composant actif" désigne un ou plusieurs (généralement un) des composés de formule (I) selon la présente invention] :

Comprimés

30

On peut les préparer par compression directe ou en passant par une granulation au mouillé. Le mode opératoire par compression directe est

préféré mais il peut ne pas convenir dans tous les cas selon les doses et les propriétés physiques du composant actif.

5 *A - Par compression directe*

		mg pour 1 comprimé
	composant actif	10,0
	cellulose microcristalline B.P.C.	89,5
10	stéarate de magnésium	0,5
		100,0

On passe le composant actif au travers d'un tamis à ouverture de maille de 250 µm de côté, on mélange avec les excipients et on comprime à l'aide de 15 poinçons de 6,0 mm. On peut préparer des comprimés présentant d'autres résistances mécaniques en modifiant le poids de compression avec utilisation de poinçons appropriés.

B - Granulation au mouillé

mg pour un comprimé

composant actif	10,0
lactose Codex	74,5
5 amidon Codex	10,0
amidon de maïs prégélatinisé Codex	5,0
stéarate de magnésium	<u>0,5</u>
Poids à la compression	100,0

10 On fait passer le composant actif au travers d'un tamis à ouverture de maille de 250 µm et on mélange avec le lactose, l'amidon et l'amidon prégélatinisé. On humidifie les poudres mélangées par de l'eau purifiée, on met à l'état de granulés, on sèche, on tamise et on mélange avec le stéarate de magnésium. Les granulés lubrifiés sont mis en comprimés comme pour les formules par

15 compression directe. On peut appliquer sur les comprimés une pellicule de revêtement au moyen de matières filmogènes appropriées, par exemple la méthylcellulose ou l'hydroxy-propyl-méthyl-cellulose, selon des techniques classiques. On peut également revêtir les comprimés de sucre.

20 Capsules

mg pour une capsule

composant actif	10,0
*amidon 1500	89,5
25 stéarate de magnésium Codex	<u>0,5</u>
Poids de remplissage	100,0

*une forme d'amidon directement compressible provenant de la firme Colorcon Ltd, Orpington, Kent, Royaume Uni.

30 On fait passer le composant actif au travers d'un tamis à ouverture de maille de 250 µm et on mélange avec les autres substances. On introduit le mélange dans des capsules de gélatine dure n°2 sur une machine à remplir appropriée.

On peut préparer d'autres unités de dosage en modifiant le poids de remplissage et, lorsque c'est nécessaire, en changeant la dimension de la capsule.

5 Sirop

mg par dose de 5 ml

composant actif	10,0
saccharose Codex	2750,0
glycérine Codex	500,0
10 tampon)
arôme)
colorant) q.s.
préservateur)
eau distillée	5,0

15

On dissout le composant actif, le tampon, l'arôme, le colorant et le préservateur dans une partie de l'eau et on ajoute la glycérine. On chauffe le restant de l'eau à 80°C et on y dissout le saccharose puis on refroidit. On combine les deux solutions, on règle le volume et on mélange. Le sirop obtenu est clarifié par filtration.

Suppositoires

Composant actif	10,0 mg
25 *Witepsol H15 complément à	1,0 g

*Marque commercialisée pour Adeps Solidus de la Pharmacopée Européenne.

On prépare une suspension du composant actif dans le Witepsol H15 et on 30 l'introduit dans une machine appropriée avec moules à suppositoires de 1 g.

Liquide pour administration par injection intraveineuse

		g/l
	composant actif	2,0
5	eau pour injection Codex	complément à 1000,0

On peut ajouter du chlorure de sodium pour régler la tonicité de la solution et régler le pH à la stabilité maximale et/ou pour faciliter la dissolution du composant actif au moyen d'un acide ou d'un alcali dilué ou en ajoutant des 10 sels tampons appropriés. On prépare la solution, on la clarifie et on l'introduit dans des ampoules de dimension appropriée qu'on scelle par fusion du verre. On peut également stériliser le liquide pour injection par chauffage à l'autoclave selon l'un des cycles acceptables. On peut également stériliser la solution par filtration et introduire en ampoule stérile dans des 15 conditions aseptiques. La solution peut être introduite dans les ampoules en atmosphère gazeuse.

Cartouches pour inhalation

	g/cartouche
	composant actif micronisé 1,0
20	lactose Codex 39,0

Le composant actif est micronisé dans un broyeur à énergie de fluide et mis 25 à l'état de fines particules avant mélange avec du lactose pour comprimés dans un mélangeur à haute énergie. Le mélange pulvérulent est introduit en capsules de gélatine dure n°3 sur une machine à encapsuler appropriée. Le contenu des cartouches est administré à l'aide d'un inhalateur à poudre.

Aérosol sous pression à valve doseuse

	mg/dose	pour 1 boite
composant actif micronisé	0,500	120 mg
5 acide oléique Codex	0,050	12 mg
trichlorofluorométhane pour usage		
pharmaceutique	22,25	5,34 g
dichlorodifluorométhane		
pour usage pharmaceutique	60,90	14,62 g

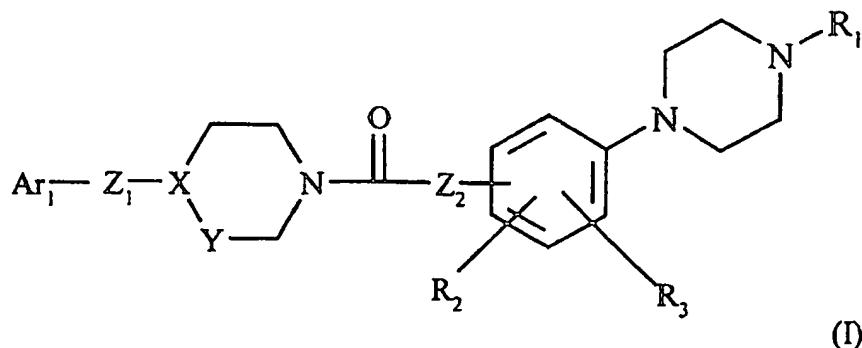
10

Le composant actif est micronisé dans un broyeur à énergie de fluide et mis à l'état de fines particules. On mélange l'acide oléique avec le trichlorofluorométhane à une température de 10-15°C et on introduit dans la solution à l'aide d'un mélangeur à haut effet de cisaillement le médicament micronisé. La suspension est introduite en quantité mesurée dans des boîtes aérosol en aluminium sur lesquelles on fixe des valves doseuses appropriées délivrant une dose de 85 mg de la suspension ; le dichlorodifluorométhane est introduit dans les boîtes par injection au travers des valves.

15

REVENDICATIONS

1. Composés répondant à la formule générale (I)



5

(I)

dans laquelle

R_1 représente un hydrogène ou un alkyle linéaire ou ramifié comprenant de 1 à 6 atomes de carbone,

10 Z_2 représente O, NH, CH_2O ou CH_2NH ,

R_2 et R_3 identiques ou différents représentent un hydrogène ou un groupe choisi parmi un alkyle linéaire ou ramifié, un alcoxy, thioéther, nitrile, trifluorométhyle ou halogène (F, Cl, Br, I), ou, R_2 et R_3 , lorsqu'ils sont adjacents, pris ensemble, forment un cycle à 5 ou 6 chainons de façon à constituer par exemple un naphtyle, un tétrahydronaphtyle, un benzopyrane ou un benzodioxane,

15 $\text{X}-\text{Y}$ représente NCH_2 , $\text{CH}-\text{CH}_2$, $\text{C}=\text{CH}$, N ou NCH_2CH_2 ,

Z_1 représente $-(\text{CH}_2)_n-$, $-(\text{CH}_2)_n\text{CO}-$, $-\text{CO}-$, $-\text{CO}(\text{CH}_2)_n-$, $-\text{SO}_2-$, $-\text{SO}_2(\text{CH}_2)_n-$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_n-$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{CO}-$, $-\text{OCO}-$, $-\text{NH}(\text{CH}_2)_n-$, $-\text{NH}(\text{CH}_2)_n\text{CO}-$, $-\text{NHCO}-$, $-\text{NHCO}(\text{CH}_2)_n-$, $-\text{NH}(\text{CH}_2)_n\text{SO}_2-$, $-\text{NHSO}_2-$, $-\text{NHSO}_2(\text{CH}_2)_n-$, $-\text{CH}=\text{CHCO}-$, $-\text{CCCO}-$, $-(\text{CH}_2)_n\text{SO}_2-$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{SO}_2-$.

20 Dans le cas particulier où $\text{X}-\text{Y}$ représente $\text{CH}-\text{CH}_2$, Z_1 peut également représenter $-\text{O}-$,

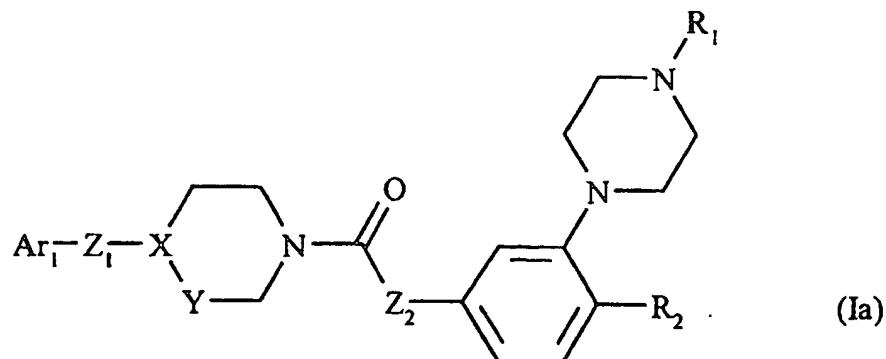
$-\text{NH}-$, $-\text{CONH}-$, $-\text{SO}_2\text{NH}-$, $-\text{OCONH}-$, $-\text{NHCOO}-$, $-\text{NHCONH}-$, $-(\text{CH}_2)_n\text{NH}-$,

25 $-(\text{CH}_2)_n\text{O}-$, $-\text{CO}(\text{CH}_2)_n\text{NH}-$, $-\text{NH}(\text{CH}_2)_n\text{O}-$, $-\text{NH}(\text{CH}_2)_n\text{NH}-$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{NH}-$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{O}-$, $-\text{CO}(\text{CH}_2)_n\text{O}-$, $-\text{SO}_2(\text{CH}_2)_n\text{NH}-$, $-\text{SO}_2(\text{CH}_2)_n\text{O}-$,

$(CH_2)_nSO_2NH-$, $-(CH_2)_nCONH-$, $-O(CH_2)_nSO_2NH-$, $-O(CH_2)_nCONH-$, $-NH(CH_2)_nSO_2NH-$, $-NH(CH_2)_nCONH-$, $-NHCO(CH_2)_nNH-$, $-NHSO_2(CH_2)_nNH-$ dans lesquels n représente un nombre entier compris entre 1 et 6,

5 Dans le cas particulier où $X-Y$ représente $CH-CH_2$ ou $C=CH$, Z_1 peut également représenter $-CH=CH-$, $-CC-$, Ar_1 représente un reste aromatique (phényl, naphtyl ou pyridyl) pouvant être diversement substitué par exemple par un ou plusieurs groupes choisis parmi un alkyle linéaire ou ramifié comprenant de 1 à 6 atomes de carbone, un 10 trifluorométhyle, un trifluorométhoxy, un 2,2,2-trifluoroéthyle, un phényle, un benzyle, un cycloalkyle comprenant de 3 à 7 atomes de carbone, un hydroxyle, un thiol, un alcoxy (OR_4), thioéther (SR_4), un nitro (NO_2), un nitrile (CN), une amine (NH_2 ou NR_4R_4'), un dérivé d'amine ($NHCOR_4$, $NHSO_2R_4$, $NHCONR_4R_4'$, $NHCO_2R_4$, $NHSO_2NR_4R_4'$), un halogène (fluor, 15 chlore, brome ou iodé), un carbonyle (COH , COR_4 , $COOR_4$, $CONR_4R_4'$) ou un hétérocycle pouvant éventuellement être substitué tel qu'un hétérocycle à 5 membres pouvant contenir de 1 à 4 hétéroatomes choisis parmi l'oxygène, le soufre ou l'azote ou par deux substituants sur des carbones voisins pouvant former un cycle avec le reste aromatique auquel ils sont attachés, 20 ou encore, le reste $Ar-Z_1$ représente un tétrahydronaphthyle dont la liaison avec X met en oeuvre un carbone saturé, R_4 représente un reste alkyle, linéaire ou ramifié, comprenant de 1 à 6 atomes de carbone, R_4' représente un hydrogène ou un reste alkyle, linéaire ou ramifié, comprenant de 1 à 6 atomes de carbone 25 et leurs sels, hydrates, solvates et bioprécurseurs physiologiquement acceptables pour l'usage thérapeutique, les composés de formule générale (I) se présentant sous forme isomères géométriques et optiques ainsi que sous forme racémique.

30 2. Composés selon la revendication 1 caractérisés en ce qu'ils correspondent à la formule générale Ia :



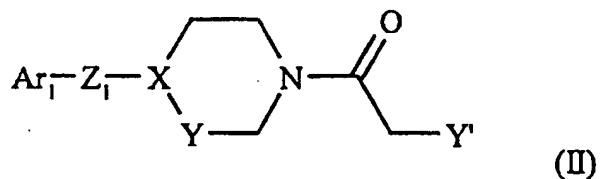
5 dans laquelle Ar_1 , Z_1 , $X-Y$, Z_2 et R_1 sont définis comme dans la revendication 1 et R_2 représente un hydrogène, un méthyle, un méthoxy ou un chlore.

- 3. Composés selon la revendication 1 caractérisés en ce que Z_2 représente O ou NH.
- 10 4. Composés selon la revendication 1 caractérisés en ce que Z_2 représente CH_2O ou CH_2NH .
- 15 5. Composés selon la revendication 1 caractérisés en ce que $X-Y$ représente $N-CH_2$.
- 6. Composés selon la revendication 1 caractérisés en ce que $X-Y$ représente $CH-CH_2$ ou $C=CH$.
- 20 7. Composés selon la revendication 1 caractérisés en ce que Z_1 représente $(CH_2)_n$, $CO(CH_2)_n$, $SO_2(CH_2)_n$, $O(CH_2)_n$, $NH(CH_2)_n$ ou $NHCO(CH_2)_n$.
- 8. Composés selon la revendication 1 caractérisé en ce que Z_1 représente $(CH_2)_nCO$, CO , $O(CH_2)_nCO$, $NH(CH_2)_nCO$ ou $CH=CHCO$.

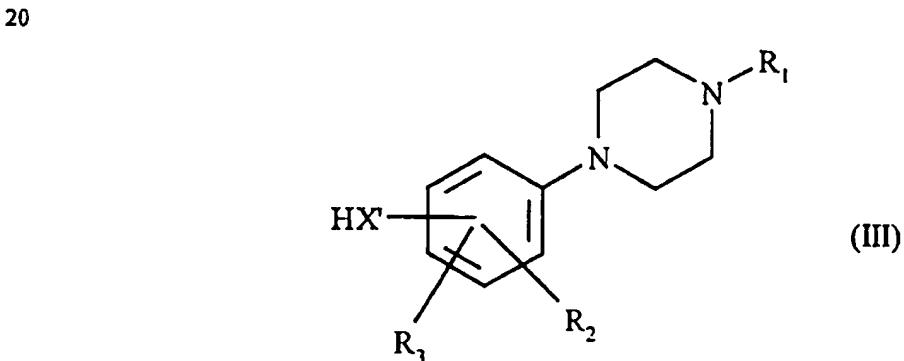
9. Composés selon la revendication 1 caractérisés en ce que Z_1 représente SO_2 , $(\text{CH}_2)_n\text{SO}_2$, $\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{SO}_2$ ou $\text{NH}(\text{CH}_2)_n\text{SO}_2$.

10. Composés selon la revendication 1 caractérisés en ce que $X\text{-}Y$ représente $\text{CH}\text{-}\text{CH}_2$ et Z_1 représente O , NH , CONH , SO_2NH , OCONH , NHCOO , NHCONH , $(\text{CH}_2)_n\text{NH}$, $(\text{CH}_2)_n\text{O}$, $\text{NH}(\text{CH}_2)_n\text{O}$, $\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{NH}$, $\text{NH}(\text{CH}_2)_n\text{NH}$, $\text{CO}(\text{CH}_2)_n\text{NH}$ ou $\text{CO}(\text{CH}_2)_n\text{O}$.

11. Procédé de préparation des composés de formule (I) dans laquelle Ar_1 , Z_1 , $X\text{-}Y$, R_1 , R_2 et R_3 sont définis comme précédemment et Z_2 représente CH_2O ou CH_2NH caractérisé en ce que l'on condense un intermédiaire de formule (II)

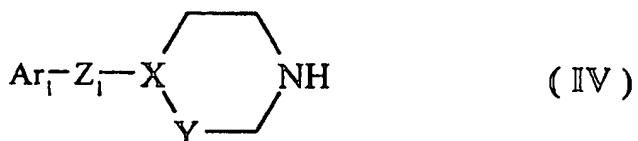


15 dans laquelle Ar_1 , Z_1 et $X\text{-}Y$ sont définis comme précédemment et Y' représente un groupe partant tel qu'un halogène (chlore ou brome), un tosylate, un mésylate ou un triflate, avec une aryl pipérazine de formule générale III



20 dans laquelle X' représente O ou NH , et R_1 , R_2 ou R_3 sont définis comme précédemment en présence d'une base organique ou inorganique.

12. Procédé de préparation des composés de formule (I) dans lesquels Ar_1 , Z_1 , $X-Y$ sont définis comme précédemment et Z_2 représente O ou NH caractérisé en ce que l'on condense un intermédiaire de formule (III) défini comme dans la revendication 11, et une aryl pipérazine de formule (IV)

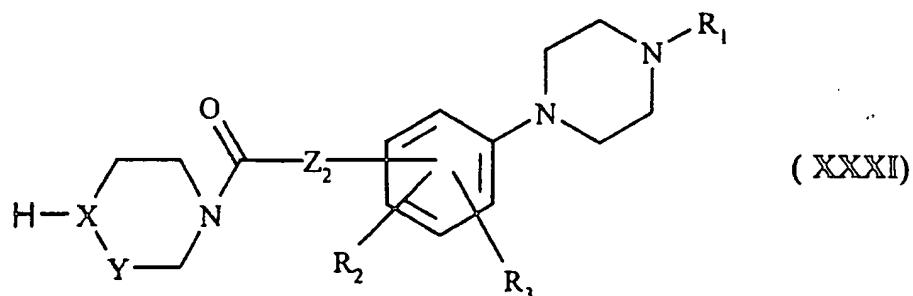


10 dans laquelle Ar_1 , Z_1 et $X-Y$ sont définis comme précédemment avec un électrophile de formule (XII)



15 dans laquelle X_1 et X_2 représentent un groupe partant tel qu'un halogène (en particulier le chlore), un groupe o-alkyle (en particulier le groupe $OCCl_3$), un succinimyle, phtalyle ou imidiazolyle.

20 13. Procédé de préparation des composés de formule (I) dans laquelle X représente un azote, caractérisé en ce que l'on condense un intermédiaire de formule (XXXI)



dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 et Z_2 sont définis comme précédemment et $X-Y$ représente N , $N-CH_2$ ou NCH_2CH_2 avec un électrophile de formule (XVII)

5 Ar₁ - Z₁ - L (XVII)

10 dans laquelle $A_{\mathbb{J}}$ et $Z_{\mathbb{J}}$ sont définis comme précédemment et L représente un groupe partant dont le choix ainsi que le choix des conditions expérimentales (pour réaliser la condensation) dépendront de la nature de $Z_{\mathbb{J}}$.

14. Procédé de préparation des produits de formule (I) dans laquelle Ar_1 , X , Y , Z_1 , Z_2 sont définis comme précédemment et R_1 représente un hydrogène caractérisé en ce que l'on hydrolyse en milieu acide un composé de formule (I) dans lequel R_1 représente un *t*-butoxycarbonyle.

15 15. Compositions pharmaceutiques contenant à titre d'ingrédients actifs, un composé selon l'une des revendications 1 à 10, en combinaison avec un véhicule pharmaceutique acceptable comme médicaments.

20 16. Compositions pharmaceutiques contenant, à titre d'ingrédients actifs, un composé selon l'une des revendications 1 à 10, en combinaison avec un véhicule pharmaceutique acceptable, pour le traitement tant curatif que préventif de la dépression et des désordres ou troubles compulsifs obsessionnels.

25 17. Compositions pharmaceutiques contenant, à titre d'ingrédients actifs, un
composé selon l'une des revendications 1 à 10, en combinaison avec un
véhicule pharmaceutique acceptable, pour le traitement tant curatif que
préventif de l'anxiété et des attaques de panique, de la schizophrénie, de
30 l'agressivité, de la boulimie, de l'alcoolisme, de la douleur et des
maladies neurodégénératives comme les maladies de Parkinson ou
d'Alzheimer.

18. Compositions pharmaceutiques contenant, à titre d'ingrédients actifs, un composé selon l'une des revendications 1 à 10, en combinaison avec un véhicule pharmaceutique acceptable, pour le traitement tant curatif que préventif des cancers.

5

19. Compositions pharmaceutiques selon l'une des revendications 13 à 16, caractérisées en ce qu'elles contiennent, en outre, au moins un second principe actif associé, doté de propriétés antidépressives, en particulier, le MILNACIPRAN et/ou un antagoniste 5HT 1A.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/FR 97/00203

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 C07D295/20 C07D295/22 C07D211/32 C07D211/16

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 6 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 96 02525 A (PIERRE FABRE MEDICAMENT) 1 February 1996 see the whole document ---	1-19
A	EP 0 524 146 A (CIBA-GEIGY AG) 20 January 1993 see page 25 - page 29; claims ---	1-19
A	EP 0 606 824 A (CIBA-GEIGY AG) 20 July 1994 see page 21 - page 26; claims ---	1-19
A	EP 0 533 266 A (GLAXO GROUP LIMITED) 24 March 1993 cited in the application see page 36 - page 42; claims ---	1-19
	-/-	

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *'A' document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *'E' earlier document but published on or after the international filing date
- *'L' document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *'O' document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *'P' document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *'T' later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *'X' document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *'Y' document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- *'A' document member of the same patent family

1

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
12 May 1997	21.05.97

Name and mailing address of the ISA
European Patent Office, P.B. 5818 Patentstaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.
Fax (+ 31-70) 340-1016

Authorized officer

Luyten, H

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inten	nal Application No
PCT/FR 97/00203	

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 533 267 A (GLAXO GROUP LIMITED) 24 March 1993 cited in the application see page 31 - page 35; claims ---	1-19
A	EP 0 533 268 A (GLAXO GROUP LIMITED) 24 March 1993 cited in the application see page 33 - page 38; claims ---	1-19
A	GB 2 273 930 A (GLAXO GROUP LIMITED) 6 July 1994 cited in the application see page 43 - page 47; claims ---	1-19
A	WO 94 15920 A (GLAXO GROUP LIMITED) 21 July 1994 cited in the application see page 37 - page 44; claims ---	1-19
A	WO 95 04729 A (SMITH KLINE BEECHAM) 16 February 1995 cited in the application see page 25 - page 28; claims ---	1-19
A	WO 95 06044 A (SMITH KLINE BEECHAM) 2 March 1995 see page 16 - page 20; claims -----	1-19

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Inte mal Application No
PCT/FR 97/00203

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 9602525 A	01-02-96	FR 2722788 A		26-01-96
		AU 3080895 A		16-02-96
		CA 2195427 A		01-02-96

EP 524146 A	20-01-93	AU 650989 B		07-07-94
		AU 2031792 A		21-01-93
		CA 2074154 A		20-01-93
		HU 67047 A		30-01-95
		JP 5202014 A		10-08-93
		NZ 243607 A		24-02-95
		US 5286728 A		15-02-94

EP 606824 A	20-07-94	AU 5261193 A		21-07-94
		CA 2112786 A		16-07-94
		CZ 9400077 A		17-08-94
		FI 940154 A		16-07-94
		HU 70936 A		28-11-95
		JP 6247949 A		06-09-94
		NO 940135 A		18-07-94
		SK 4394 A		07-12-94
		US 5380726 A		10-01-95
		ZA 9400280 A		05-07-94

EP 533266 A	24-03-93	AU 2452992 A		25-03-93
		CA 2078506 A		19-03-93
		HU 66319 A		28-11-94
		JP 6107649 A		19-04-94
		US 5356893 A		18-10-94
		ZA 9207107 A		08-09-93

EP 533267 A	24-03-93	AU 2452892 A		25-03-93
		AU 2568792 A		27-04-93
		CA 2078507 A		19-03-93
		CN 1073430 A		23-06-93
		CZ 9400611 A		16-11-94
		WO 9306084 A		01-04-93
		FI 941261 A		17-03-94
		JP 6107637 A		19-04-94
		NO 940974 A		17-03-94
		US 5358948 A		25-10-94

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/FR 97/00203

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
EP 533267 A		ZA 9207106 A		17-03-94
EP 533268 A	24-03-93	AP 303 A AU 656021 B AU 2453092 A CA 2078505 A HU 65608 A IL 103198 A JP 6116251 A NZ 244373 A US 5510350 A US 5340810 A ZA 9207108 A CN 1076195 A		28-01-94 19-01-95 25-03-93 19-03-93 28-07-94 18-06-96 26-04-94 28-03-95 23-04-96 23-08-94 08-09-93 15-09-93
GB 2273930 A	06-07-94	NONE		
WO 9415920 A	21-07-94	AU 5815594 A CN 1094037 A		15-08-94 26-10-94
WO 9504729 A	16-02-95	EP 0712397 A JP 9501171 T		22-05-96 04-02-97
WO 9506044 A	02-03-95	EP 0714389 A		05-06-96

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Dem. Internationale No.
PCT/FR 97/00203

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 6 C07D295/20 C07D295/22 C07D211/32 C07D211/16

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)
CIB 6 C07D

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porte la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	WO 96 02525 A (PIERRE FABRE MEDICAMENT) 1 Février 1996 voir le document en entier ---	1-19
A	EP 0 524 146 A (CIBA-GEIGY AG) 20 Janvier 1993 voir page 25 - page 29; revendications ---	1-19
A	EP 0 606 824 A (CIBA-GEIGY AG) 20 Juillet 1994 voir page 21 - page 26; revendications ---	1-19
A	EP 0 533 266 A (GLAXO GROUP LIMITED) 24 Mars 1993 cité dans la demande voir page 36 - page 42; revendications ---	1-19
		-/-

Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- 'A' document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- 'E' document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- 'L' document pouvant poser un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- 'O' document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- 'P' document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- 'T' document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- 'X' document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- 'Y' document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- '&' document qui fait partie de la même famille de brevets

1

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

12 Mai 1997

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

21.05.97

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patenttaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Luyten, H

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Den	Internationale No
PCT/FR 97/00203	

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	EP 0 533 267 A (GLAXO GROUP LIMITED) 24 Mars 1993 cité dans la demande voir page 31 - page 35; revendications ---	1-19
A	EP 0 533 268 A (GLAXO GROUP LIMITED) 24 Mars 1993 cité dans la demande voir page 33 - page 38; revendications ---	1-19
A	GB 2 273 930 A (GLAXO GROUP LIMITED) 6 Juillet 1994 cité dans la demande voir page 43 - page 47; revendications ---	1-19
A	WO 94 15920 A (GLAXO GROUP LIMITED) 21 Juillet 1994 cité dans la demande voir page 37 - page 44; revendications ---	1-19
A	WO 95 04729 A (SMITH KLINE BEECHAM) 16 Février 1995 cité dans la demande voir page 25 - page 28; revendications ---	1-19
A	WO 95 06044 A (SMITH KLINE BEECHAM) 2 Mars 1995 voir page 16 - page 20; revendications -----	1-19

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Derr. Internationale No
PCT/FR 97/00203

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 9602525 A	01-02-96	FR 2722788 A AU 3080895 A CA 2195427 A	26-01-96 16-02-96 01-02-96
EP 524146 A	20-01-93	AU 650989 B AU 2031792 A CA 2074154 A HU 67047 A JP 5202014 A NZ 243607 A US 5286728 A	07-07-94 21-01-93 20-01-93 30-01-95 10-08-93 24-02-95 15-02-94
EP 606824 A	20-07-94	AU 5261193 A CA 2112786 A CZ 9400077 A FI 940154 A HU 70936 A JP 6247949 A NO 940135 A SK 4394 A US 5380726 A ZA 9400280 A	21-07-94 16-07-94 17-08-94 16-07-94 28-11-95 06-09-94 18-07-94 07-12-94 10-01-95 05-07-94
EP 533266 A	24-03-93	AU 2452992 A CA 2078506 A HU 66319 A JP 6107649 A US 5356893 A ZA 9207107 A	25-03-93 19-03-93 28-11-94 19-04-94 18-10-94 08-09-93
EP 533267 A	24-03-93	AU 2452892 A AU 2568792 A CA 2078507 A CN 1073430 A CZ 9400611 A WO 9306084 A FI 941261 A JP 6107637 A NO 940974 A US 5358948 A	25-03-93 27-04-93 19-03-93 23-06-93 16-11-94 01-04-93 17-03-94 19-04-94 17-03-94 25-10-94

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Doc. Internationale No
PCT/FR 97/00203

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)		Date de publication
EP 533267 A		ZA	9207106 A	17-03-94
EP 533268 A	24-03-93	AP	303 A	28-01-94
		AU	656021 B	19-01-95
		AU	2453092 A	25-03-93
		CA	2078505 A	19-03-93
		HU	65608 A	28-07-94
		IL	103198 A	18-06-96
		JP	6116251 A	26-04-94
		NZ	244373 A	28-03-95
		US	5510350 A	23-04-96
		US	5340810 A	23-08-94
		ZA	9207108 A	08-09-93
		CN	1076195 A	15-09-93
GB 2273930 A	06-07-94	AUCUN		
WO 9415920 A	21-07-94	AU	5815594 A	15-08-94
		CN	1094037 A	26-10-94
WO 9504729 A	16-02-95	EP	0712397 A	22-05-96
		JP	9501171 T	04-02-97
WO 9506044 A	02-03-95	EP	0714389 A	05-06-96